

Aus der I. Medizinischen Klinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc.h.c., Dr. med. vet.h.c.,
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. Krefß

WIRKUNG VON TOXOPLASMIN AUF LYMPHKNOTEN UND MILZ
DER WEISSEN MAUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Rutsch

aus Neusalz/Oder

1968

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc.h.c., Dr. med. vet.h.c.,
Dr. med. h.c. Hans Freiherr v. K r e ß

Wirkung von Toxoplasmin auf Lymphknoten und Milz
der weißen Maus

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang R u t s c h
aus Neusalz/Oder

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r
Referent: Priv.Doiz. Dr. med. Meta A l e x a n d e r
Korreferent: Professor Dr. med. Herbert G e n z



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27.9.1968

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I n h a l t

Die Toxoplasmose	1
Problematik der Therapie der Toxoplasmose	4
Vorstellungen über desensibilisierende Therapie mit Toxoplasmin	5
Lymphknotenhistologie bei Toxoplasmose	8
 Eigene Untersuchungen	 11
a) Vorbemerkungen	11
b) Vorversuche	11
c) Hauptversuche	12
d) Makroskopische Untersuchungsergebnisse	14
e) Histologische Untersuchungen	15
I. Histologische Technik	15
II. Lymphknotenveränderungen	16
III. Zusammenfassende Beurteilung des histologischen Untersuchungsergebnisses ..	19
IV. Ergebnis der histologischen Untersu- chungen an den Milzen	21
V. Reproduktionsversuch	21
f) Tabellen und Kurven	23
Diskussion und Schlußfolgerungen	43
Zusammenfassung	45
Literatur	47

Die Toxoplasmose

Die Toxoplasmose ist eine Anthropozoonose, die von den meisten mit dem Menschen in engerem Kontakt lebenden Tieren (Hunde, Katzen, Vögel, Ratten, Mäuse, Schweine, Kaninchen usw.) durch Schmierinfektion und durch den Genuß parasitenhaltiger Nahrungsmittel (Fleisch, Eier, Milch und Gemüse in rohem Zustand) auf ihn übertragen werden kann. Entsprechend den vielfältigen Infektionsquellen muß ein hoher Durchseuchungsgrad der erwachsenen Bevölkerung angenommen werden. Thalhammer fand eine Toxoplasmose-Durchseuchung der Erwachsenen von 59%, Sabin und Feldmann ermittelten bei der gesunden Bevölkerung (über 20 Jahre) positive serologische Befunde in 50 - 70% der Fälle. Eine konnatale Toxoplasmose kommt nach Untersuchungen von Thalhammer nur bei 1% aller Schwangerschaften vor.

Es werden beim Menschen zwei Erkrankungsformen unterschieden, die durch den Zeitpunkt der Infektion, das Ausmaß und die typische Lokalisation der Läsionen charakterisiert sind: Die praeinatale, diaplazentar übertragene und die postnatal erworbene Toxoplasmose. Die intrauterine Infektion führt zu Früh-, Fehl- und Totgeburten und läßt beim Neugeborenen die Symptomtrias intrazerebrale Verkalkungen, Hydrocephalus und Chorioretinitis erkennen. Bei der postnatal erworbenen Form sind manifeste Krankheitsbilder und tödliche Verläufe selten beobachtet worden.

Die klinische Symptomatik der erworbenen Toxoplasmose ist nur zum Teil gesichertes Wissen, so daß alle Einteilungsversuche der erworbenen Toxoplasmose einen vorläufigen Charakter haben. Die meisten Autoren (Siim, Mohr und Piekarski, Thalhammer, Kabelitz u.a.) bevorzugen eine Einteilung nach der im Vordergrund stehenden klinischen Symptomatik. Es werden folgende Verlaufsformen unterteilt:

1. Generalisierte Form der Toxoplasmose
2. Toxoplasmose des ZNS
3. Lymphknotentoxoplasmose
4. Abdominale Form der Toxoplasmose

5. Lungentoxoplasmose

6. Myokarditische Form der Toxoplasmose

7. Augentoxoplasmose

Die Lymphknotentoxoplasmose wird als die häufigste Form der klinisch diagnostizierten Toxoplasmose angesehen.

Der Erreger der Toxoplasmose ist *Toxoplasma gondii*, ein obligat intrazellulär lebendes Protozoon, das zu den Sporozoen (Frenkel) zu gehören scheint. Eigenschaften, die zu seiner Pathogenität beitragen, sind die Fähigkeit, das Substrat einer Vielzahl verschiedener Wirtszellen ausnutzen zu können und der intrazellulären Verdauung zu widerstehen, besonders nachdem sich eine Immunität entwickelt hat. Die Ausbreitung im Körper erfolgt hauptsächlich durch das Blut und die Lymphbahnen. In beiden erfolgt die Ausbreitung sowohl als freie Toxoplasmen als auch innerhalb von Leukocyten. Während der initialen, akuten Entwicklungsphase dringen die Parasiten in die Zellen des noch nicht immunisierten Wirtes ein und vermehren sich als sog. Trophozoiten durch Zweiteilung (Goldmann); es entsteht eine Pseudocyste (Werner) mit wirtszelleigener Membran. Aus ihr entleeren sich die Parasiten durch Ruptur und dringen in weitere Zellen des nunmehr immunisierten Wirtes ein. In der nun folgenden Phase ihrer Entwicklung kapseln sich die Erreger in Zysten aus parasiteneigenen Membranen ein, die man als widerstandsfähige Dauerform im ZNS, Auge, Herz- und Skelettmuskulatur, Leber usw. finden kann. Vermutlich werden die Toxoplasmen durch diese Membran vor dem Einwirken der Antikörper geschützt. Gleichzeitig wird aber durch die Zystenwand eine Ausbreitung der Erreger verhindert. Die bisher bekannten Therapeutika vermögen nicht die Zystenwand zu durchdringen, so daß eine Behandlung der Toxoplasmose in dem Stadium der chronischen Infektion als wenig erfolgversprechend angesehen werden muß. Wird das Gleichgewicht zwischen den Erregern und den Abwehrkräften des Organismus zugunsten der ersteren verschoben (Absinken des Antikörper-Titers, hochdosierte Medikation von Corticosteroiden, aus unbekannten Ursachen), so können die Zysten platzen und es wird ein Rezidiv ausgelöst.

So lassen sich, gemessen an der Akuität des Krankheitsprozesses, verschiedene Formen der erworbenen Toxoplasmose unterscheiden, deren Existenz im einzelnen noch Gegenstand der Diskussion ist, die akute, die chronische, die rezidivierende und die latente Toxoplasmose.

Die akute Toxoplasmose ist eine generalisierte Infektion vieler Gewebe (Frenkel). Sie kann unter einem polysymptomatischen Bild verlaufen, aber auch klinisch völlig symptomlos bleiben und nur serologisch nachweisbar werden. Die klinisch manifeste Erkrankung ist von Fieber, Hautausschlag, Pneumoniezeichen, manchmal von Myokarditis und Encephalitis begleitet und die Erkrankung kann zum Tode führen. Die chronische Toxoplasmose könnte definiert werden als das Stadium der relativen Immunität, in dem die Toxoplasmaproliferation vermindert ist und mit einem Absinken der Antikörper-Titer verbunden ist (Frenkel). Nach Kabelitz sollte von einer chronischen Toxoplasmose nur gesprochen werden, wenn im Anschluß an eine akute Erkrankung höhere Antikörper-Titer bestehen bleiben und gleichzeitig auch ein auf die Toxoplasmose zu beziehender, krankhafter Organbefund vorliegt. Während Thalhammer bisher keine sicheren Anzeichen für die Existenz einer chronischen oder rezidivierenden Toxoplasmose zu erkennen glaubt, äußert Genz die Vermutung, daß chronische Infektionen "weitaus häufiger sind, als man gemeinhin annimmt". Kabelitz erwägt sogar die Möglichkeit, daß nicht der akute, sondern der primär chronische Verlauf zum gewöhnlichen Bild der Toxoplasmose gehört. Bei der chronischen Toxoplasmoseinfektion besteht die Möglichkeit einer wieder beginnenden Proliferationsaktivität. Unter einer vermutlich erneuten Parasitämie kommt es zu einer akuten Exacerbation des Krankheitsbildes und man spricht von rezidivierender Toxoplasmose (Kabelitz). Kabelitz definiert eine letzte Form, die latente Toxoplasmose, die ungewöhnlich häufig vorkomme. Er versteht darunter positive Titer im Sabin-Feldman Test bei klinisch gesunden Menschen. Der serologische Befund läßt den Schluß zu, daß diese Personen irgendwann mit Toxoplasmen Kontakt hatten.

Problematik der Therapie der Toxoplasmose

Wie alle vorwiegend intrazellulär lebenden Protozoen bereiten die Toxoplasmen der Therapie große Schwierigkeiten. Da der Erfolg einer Behandlung nur schwer zu beurteilen ist, gehen die Meinungen über den bestmöglichen Weg auch heute noch weit auseinander. Die allgemein anerkannte Behandlung der Toxoplasmose ist eine kombinierte Verabfolgung von Pyrimethamin (Daraprim) und verschiedenen Sulfonamiden, vor allem Sulfadiazin (Solu-Supronal). Die Wirksamkeit der Mittel wurde 1953 von Eyles und Coleman erkannt. Nachdem die allgemeine Unwirksamkeit der Antibiotika überzeugend bewiesen wurde, hat man die früher geübte zusätzliche Gabe von Tetracyklinen wieder verlassen (Franke, Frenkel, Nelson, Jacobs, Carminati u.a.). Frenkel und Hitchings zeigten 1957, daß Folsäure und frische Hefe den therapeutischen Erfolg verbessern. Das ist darin begründet, daß der Mensch die vorgebildete Folsäure verstoffwechseln kann, während die Toxoplasmen die Biosynthese mit Paraaminobenzoessäure beginnen müssen. Sulfadiazin und Pyrimethamin blockieren offenbar synergistisch als Antimetaboliten durch Unterdrückung der Paraaminobenzoessäure, der Pteroylglutaminsäure und möglicherweise weiterer Stoffe die Synthese von Nukleoproteiden im Parasitenstoffwechsel. Daraprim zeigt in Kombination mit Sulfonamiden eine potenzierte Wirkung (Winter und Foley). Eine erfolgversprechende Behandlung ist nur in ausgewählten Fällen möglich, da die genannten Therapeutika nur unter bestimmten Voraussetzungen wirksam sind. Therapeutische Erfolgsaussichten bestehen nur bei der akuten Toxoplasmose, d.h. in den ersten Wochen nach einer frischen Infektion und bei den selteneren akut verlaufenden Rezidiven, da die im Stadium der chronischen Infektion in Zysten abgekapselten Toxoplasmen für die bisher bekannten Therapeutika nicht erreichbar sind. Das behandlungsfähige Stadium ist demnach zeitlich sehr eng begrenzt, da die Sulfonamide nur auf extrazelluläre Toxoplasmen eine Wirkung zeigen. Frenkel meint, daß sie lediglich die Proliferation der Toxoplasmen hemmen, den Parasiten aber nicht beseitigen.

Die Behandlung während der Schwangerschaft macht besondere Berücksichtigung der Nebenwirkungen der Drogen auf den Feten wegen der Gefahr teratogener Schädigungen erforderlich, besonders wenn die Behandlung einer Erstinfektion in den ersten drei Monaten der Gravidität erforderlich wird. In dieser Zeit ist die Wahrscheinlichkeit des Überlebens eines infizierten Feten gering, obgleich die Gefahr einer kongenitalen Mißbildung, die durch die Behandlung induziert wird, ebenfalls sehr groß ist. Daher erscheint die Behandlung kontraindiziert.

Weiterhin ist zu bedenken, daß Daraprim Schädigungen der Hämo-poese hervorruft. Neben Störungen einzelner Systeme mit Leukopenie, Anämien oder Thrombopenien können megaloblastische Markumwandlungen auftreten (Frey und Mitarbeiter). Beginn und Ausmaß der Daraprimschäden lassen sich nicht voraussagen.

Vorstellungen über desensibilisierende Therapie mit Toxoplasmin

1963 berichteten Jira, Jirovec und Mitarbeiter über Desensibilisierungsversuche an Toxoplasmoseerkrankten mit Toxoplasmin. Die Autoren gingen von der Vorstellung aus, daß der menschliche Organismus durch die Toxoplasmen allergisiert werde und ein großer Teil der klinischen Symptome, besonders der chronischen Toxoplasmose, nicht durch die direkte Einwirkung der Toxoplasmen bedingt sei, sondern in allergischen Reaktionen ihre Ursache habe.

Toxoplasmin ist ein aus Peritonealsexsudat von intraperitoneal infizierten Mäusen entwickeltes Antigen. Vier bis fünf Tage nach erfolgter Infektion wird die gebildete Peritonealflüssigkeit abgesaugt und zentrifugiert. Das Sediment wird in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und zur Abtötung der Toxoplasmen und accidenteller Verunreinigungen UV-Licht ausgesetzt. Zum Aufbrechen der Organismen wird die Suspension schnell abwechselnd in einem Kohlendioxyd-Eis-Alkohol Gemisch etwa fünf - bis zehnmal gefroren und wieder aufgetaut. Anschließend wird eine 1 : 1000 Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und Phenol als Konservierungsstoff hinzugegeben.

Nach erfolgter Infektion mit Toxoplasmen entwickelt sich eine Überempfindlichkeit der Haut gegen Toxoplasmin in Form einer allergischen Reaktion vom verzögerten Typ (Tuberkulintyp). Eine einmal vorhandene Überempfindlichkeit bleibt über Jahre, wahrscheinlich während des ganzen Lebens bestehen. Jira, Jirovec und Mitarbeiter vermuten, daß die Toxoplasminüberempfindlichkeit der Haut Bestandteil einer Allgemein- oder Organempfindlichkeit ist, welche in der Pathogenese einiger klinischer Symptome der Toxoplasmose auch ohne direkten Einfluß der Parasiten mitzuwirken vermag. Frenkel führt als Beweis die Beobachtung an, daß es an der Stelle einer Zystenruptur zu nekrotischen Reaktionen und erheblicher Exsudation bei fehlender Keimproliferation komme. Dieser pathogenetische Mechanismus wird besonders als Erklärung für das Erscheinungsbild der sog. chronischen oder rezidivierenden Form der Toxoplasmose herangezogen. Bestimmte Organe erfahren dabei offensichtlich eine besonders ausgeprägte Sensibilisierung, woraus sich das jeweilige klinische Bild als Folge der überschießenden Gewebsreaktion im "Schockorgan" ergebe. Jira, Jirovec und Mitarbeiter sehen eine Behandlungsmöglichkeit der Toxoplasmose darin, die Reaktionslage des Organismus im Sinne einer Desensibilisierung zu ändern.

Die Verwendung von Toxoplasmin als Therapeutikum wurde schon 1949 von Frenkel vorgeschlagen. Die von ihm durchgeführten Behandlungsversuche waren im Ergebnis nicht überzeugend.

Das Abschwächen oder Beseitigen allergischer Reaktionen im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder durch Desensibilisierung ist eine allgemein anerkannte Methode. Durch Verabfolgung steigender Dosen des spezifischen Antigens wird nicht nur die lokale, sondern auch die allgemeine Sensibilisierung aufgehoben. Diese Umstellung der Reaktionslage ist nicht von Dauer. Die bei der Toxoplasmose nach Jira, Jirovec und Mitarbeiter erzielbare sekundäre Hautanergie als sichtbares Zeichen der allgemeinen Umstimmung geht bereits nach einigen Monaten wieder in einen positiven Hauttest über.

Die Autoren gingen bei der Desensibilisierung so vor, daß sie eine möglichst reaktionslose Behandlung wählten. Zu Beginn wurde durch Prüfung mit fallenden Antigenkonzentrationen in einem

Hauttest die Dosis ermittelt, die noch keine Hautreaktion hervorruft. Von dieser Initialdosis ausgehend wird die Antigendosis in zwei- bis dreitägigem Abstand individuell angepaßt allmählich gesteigert, bis ein negativer Intradermaltest die erreichte Desensibilisierung anzeigt.

Die Autoren trafen aus ihrem Krankengut eine strenge Auswahl. Als geeignet für eine Desensibilisierung halten sie drei Gruppen:

1. Kranke mit stark positiven Toxoplasmosetesten, die an bestimmten chronisch-rezidivierenden Erkrankungen des Auges leiden, die bisher auf andere Weise stets erfolglos behandelt wurden und bei denen alle anderen Erkrankungsursachen weitgehend ausgeschlossen werden konnten.
2. Frauen mit pathologischen Schwangerschaften (Früh-, Fehl- und Totgeburten, habituelle Aborte) und ausgeprägter Toxoplasminallergie bzw. hohem KBR-Titer.
3. Patienten mit sog. Pseudo-neurasthenischem Symptomenkomplex (allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen usw.). Bei Frauen finden sich in der Anamnese häufig Lymphknotenschwellungen, Adnexentzündungen, Störungen des Menstrualzyklus, Fehl-, Totgeburten und Geburten kongenital geschädigter Kinder.

Seit Doerr gilt der Desensibilisierungserfolg als ein Kriterium der allergischen Pathogenese einer Krankheit. Demgegenüber halten Freund, Laidlaw und Mansfield (1936) die Kontrolle der Desensibilisierung für unvollkommen, wenn sie sich nur auf das Negativwerden der Hautteste stützt. Das Verschwinden der Lymphknotenschwellungen, Besserung des gynäkologischen Befundes, keine Rezidive der Entzündung des Uvealtraktes, bei abortierenden Frauen die Geburt eines gesunden Kindes, sind erwünschte objektive Kriterien des Behandlungserfolges (Jira, Jirovec und Mitarbeiter).

Der Mechanismus der Desensibilisierung ist noch Gegenstand von verschiedenen Auffassungen, die weder bewiesen noch widerlegt wurden. Es wird eine einfache Absättigung der allergischen Antikörper angenommen. Bei Untersuchungen über die Tuberkulindesensibilisierung wurde weiter die Bildung eines besonderen de-

sensibilisierenden Antikörpers erwogen, der neutralisierend auf das Produkt Antigen + Antikörper = Tuberkulin + zellständiger allergischer Antikörper wirken soll (Catell und Weidmann 1953). Jira, Jirovec und Mitarbeiter nehmen an, daß durch die Steigerung der Toxoplasminresistenz die allergische Komponente, welche an der Pathogenese der Toxoplasmoseerkrankung teilnimmt, unterdrückt wird. Die Behandlung soll die Immun-Abwehrkräfte des Organismus verstärken, so daß die toxischen oder allergisch-antigen wirkenden Stoffwechselprodukte der Parasiten, welche im infizierten Organismus überleben, leichter neutralisiert werden. Zirkulierende Antikörper können bei der Desensibilisierung unterdrückt werden, bzw. verschwinden (Pappenheimer und Freund 1959, Rajka 1959). Nach Beobachtungen von Jira, Jirovec und Mitarbeitern haben die komplementbindenden Antikörper bei der Desensibilisierung gleichbleibende oder eher fallende als steigende Tendenz. Diese Autoren räumen aber ein, daß Titeranstiege vorkommen können.

Jira, Jirovec und Mitarbeiter beobachteten bei ihren Desensibilisierungsversuchen ungefähr in der Hälfte der Fälle therapeutische und in einigen Fällen bemerkenswerte Erfolge: Das Verschwinden rezidivierender, entzündlicher Augenerkrankungen, die Geburt von gesunden Kindern auch nach fünf vorhergehenden Aborten und markante Besserung der subjektiven Beschwerden.

Lymphknotenhistologie bei Toxoplasmose

1952 beschrieb Piringer-Kuchinka einen ätiologisch unklaren "eigenartigen mikroskopischen Befund an excidierten Lymphknoten". Der Autor beobachtete eine auffallende Übereinstimmung zwischen dem histopathologischen Bild und der klinischen Symptomatik. 1956 konnte Siim bei Jugendlichen und Erwachsenen eine glanduläre Form der erworbenen Toxoplasmose beobachten, bei der das histologische Bild, welches als ungemein charakteristisch bezeichnet wird, mit dem von Piringer-Kuchinka beschriebenen übereinstimmte. Piringer-Kuchinka, Martin und Thalhammer führten daraufhin 1958 Nachuntersuchungen mit dem Sabin-Feldmann Test und der Komplementbindungsreaktion auf Toxoplasmose durch und fanden in 94% positive Reaktionen.

Das von Piringer-Kuchinka beschriebene mikroskopische Bild ist gekennzeichnet durch epitheloidzellige Elemente mit blaßeosinrotem Plasma, die besonders in der Rinde völlig regellos einzeln und in kleinen Gruppen über die Schnittfläche verstreut sind, ohne besondere Neigung zur Bildung von Knötchen oder zu nekrobiotischen Vorgängen, gelegentlich allenfalls zur Rückbildung mit Hyalinisierung. Der Kern ist bläschenförmig und chromatinarm mit deutlichem, oft großem und oxyphilem Kernkörperchen, Mitosen sind nicht besonders häufig. Der Plasmaleib kann mitunter phagocytierete Kerntrümmer enthalten, womit die Zelle ihre Abstammung von großen Retikulumzellen des lymphatischen Gewebes dokumentiert. Bei Gitterfaserversilberung sind keine argyrophilen Fasern, auch keine kollagenen nachweisbar. Bei Durchmusterung längerer Schnittserien kann man allenfalls auf eine Riesenzelle vom Langhans-Typ stoßen, doch ist das eine ausgesprochene Seltenheit. Im übrigen bietet der Lymphknoten, offenbar je nach dem Stadium der Krankheit, kein ganz einheitliches Bild, häufig aber sieht man die Zeichen einer Hyperaktivität des lymphatischen Gewebes, die wohl als entzündlich, sei es nun reaktiv oder resorptiv oder beides, aufzufassen ist. Die Kapsel kann zart oder verdickt und chronisch-entzündlich infiltriert sein, die Sinus sind ausgeweitet und zellig erfüllt, die Reaktionszentren können klein oder sehr stark ausgebildet sein, mit unscharfer Abgrenzung, Kernzerfall und Phagocytose sowie zahlreichen sog. lymphatischen Reizformen. Diese sieht man auch sonst in den Marksträngen. Im übrigen Zellgefüge sind die Plasmazellen meist stark vertreten, eosinophile Leukocyten in sehr wechselnder, niemals aber imponierender Anzahl.

E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

=====

Vorbemerkungen

Im Tierexperiment werden weiße Mäuse des gleichen Stammes (NMRI - Navy Medical Research Institute) und Geschlechtes mit einem durchschnittlichen Gewicht von 20 g verwendet.

Während einer vierzehntägigen Anpassungszeit und der Dauer des Experimentes werden die Umwelteinflüsse auf die Tiere weitgehend konstant gehalten.

Als Auffang für die Tierfäkalien dient im Autoklaven sterilisierter Torfmoß (bei 1 atü und 120°C über 30 min), der täglich gewechselt wird. Exakt eingehaltene Desinfektionsmaßnahmen sollen die Gefahr von Infektionen und unspezifischen Reaktionen weitgehend ausschließen.

Das Ziel der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen, Aufklärung zu finden, ob das Toxoplasmin am lymphatischen Gewebe Veränderungen hervorruft, macht es erforderlich, auszuschließen, daß die Tiere toxoplasmoseinfiziert sind. Kontrolluntersuchungen mit dem Sabin-Feldman Test ergeben in allen Fällen negative Befunde.

Vorversuche

Für die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen werden wegen der für die subkutane Applikation und spätere Präparation besonders günstigen Lage die Bauchwandlymphknoten gewählt. Sie liegen bei der Maus an der seitlichen Bauchwand an einem durch einen Gefäßzusammenfluß markierten Punkt, in eine unterschiedlich große Menge Fettgewebe eingebettet. Die ovalen, glasigen Organe haben ein Lymphflußgebiet im Schwanzwurzelbereich.

Wegen der Kleinheit der Objekte müssen bei offener Manipulation (Präparation, Messen und Wiegen) besondere Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigt werden. Zur Bestimmung von Größe und Gewicht wird ein Lymphknoten sorgfältig aus dem umgebenden Gewebe herauspräpariert, der andere zum Schutz vor Verletzung und Feuchtigkeitsverlust mit dem Fettgewebe herausgenommen und sofort in die Fixierungsflüssigkeit gelegt. Jedes Zerren an den Lymphknoten wird peinlich vermieden. Um den Einfluß

der veränderten Umweltbedingungen auf die Lymphknoten im Zeitraum von der Präparation über Messen und Wiegen bis zum Einbringen in die Fixationsflüssigkeit beurteilen zu können, werden Lymphknoten über 30 Minuten an der offenen Luft gelassen und fortlaufend Größen- und Gewichtsverlust gemessen. Während eine Größenveränderung kaum erfaßbar ist, beträgt der Gewichtsverlust am Ende der Versuchsreihe ein Drittel des Ausgangswertes. Der Gewichtsverlust, der im Hauptversuch vergleichsweise zu erwarten ist, beträgt nach diesen Bestimmungen 0,2 mg, bezogen auf das Lymphknoten-Gesamtgewicht 5%, wenn als Durchschnittszeit für das Bestimmen der Werte 3 Minuten angenommen werden. Sollten sich die Lymphknoten im Hauptversuch selbst um das Doppelte vergrößern, so darf trotz der relativ kleiner werdenden Oberfläche der gleiche prozentuale Gewichtsverlust vorausgesetzt werden und dürfen damit die Werte als frei miteinander vergleichbar angesehen werden.

Das Toxoplasmin wird in verschiedenen Serien in einer Menge von 1 ml Flüssigkeitsvolumen subkutan und intravenös appliziert. Reaktionen des lymphatischen Gewebes, die nicht auf eine Toxoplasminwirkung bezogen werden, aber durch die Methodik (Injektionstrauma, Flüssigkeitsvolumen) in das makroskopische und histologische Bild eingehen können, müssen als möglich erkannt und in der Beurteilung berücksichtigt werden. Dazu wird zwei Tiergruppen mit der Methodik des Hauptversuches physiologische Kochsalzlösung subkutan und intravenös injiziert und Lymphknoten und Milzen makroskopisch und histologisch beurteilt (Tab. 6)

Hauptversuche

Ausgehend von einer Stammlösung 1:100.000 wird das Toxoplasmin den Tieren durch Verdünnen mit physiologischer Kochsalzlösung in fallender Konzentration intravenös in die Schwanzvene und subkutan in den Schwanzwurzelbereich nach folgendem Schema appliziert:

Verdünnung	Anzahl der Tiere	
	i.v.	s.c.
Menge: 1,0 ml		
1: 100.000	10	10
1: 200.000	10	10
1: 1.000.000	10	10
1: 10.000.000	10	10

Bei der intravenösen Applikation zeigen die Tiere bei den drei stärksten Konzentrationen tonisch-klonische Krämpfe unmittelbar nach der Injektion. Bei der Verdünnung 1:10.000.000 und bei physiologischer Kochsalzlösung bleiben sie reaktionslos. Alle Tiere überleben den Eingriff und zeigen im Vergleich mit den Kontrolltieren während der Versuchsperiode ein regelhaftes Verhalten.

Nach 1, 2, 4, 8 und 16 Tagen werden aus jeder Gruppe je 2 Tiere in einem leichten, kurzen Ätherrausch dekapitiert. Nach demselben Zeitschema werden an jedem der bezeichneten Tage 5 ungespritzte Kontrolltiere getötet, die unter den gleichen Bedingungen gehalten werden.

Wegen der Abhängigkeit von Größe und Gewicht der Lymphknoten und Milzen vom Tageszeitpunkt und Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, werden die Tiere stets zur gleichen Tageszeit nach einer zweitägigen Nahrungskarenz getötet.

Ein Lymphknoten wird im Fettgewebe gelassen und unmittelbar in die Fixationsflüssigkeit gelegt, der andere zur Größenmessung und zum Wiegen sorgfältig freipräpariert. Mit einem Stechzirkel wird die größte Länge und Breite abgetragen; die dritte Dimension bleibt wegen der relativen Ungenauigkeit der Meßmethode unberücksichtigt. Für die graphische Darstellung wird Länge und Breite multipliziert und somit eine relative Zahl gebildet, die nur im Vergleich verwendbar ist. Die Lymphknoten und Milzen werden auf einer Analysenwaage gewogen (Reproduzierbarkeit der Meßwerte: $\pm 0,01$ mg).

Makroskopische Untersuchungsergebnisse (Tab. 1 - 5)

1. Größen- und Gewichtskurve der Lymphknoten verlaufen weitgehend parallel, obgleich die Meßmethode zur Bestimmung der Lymphknotengröße relativ ungenau ist. Für die Vergleichsuntersuchung scheint die Methode daher ausreichend zu sein.
2. Die Lymphknoten haben in sämtlichen Serien an Gewicht und Größe zugenommen. Die Reaktion fällt bei subkutaner Applikation stärker als bei intravenöser aus. Die Gewichtszunahme steht in einer nicht linearen Abhängigkeit zur Konzentration.
3. Die Gewichtskurven der Lymphknoten zeigen in den meisten Fällen nach dem 1. Tag einen initialen Kurvenanstieg, der schon am 2. Tag die Ausgangslage (Kontrolltiere) wieder erreicht. Kontrollversuche mit physiologischer Kochsalzlösung sowie die schwächsten Konzentrationen der Toxoplasminlösung zeigen, daß es sich um eine vom Toxoplasmin selbst unabhängige Reaktion handelt. Sie hat als unmittelbare Wirkung des Eingriffs angesehen zu werden. Die spezifische Reaktion der Lymphknoten beginnt sich makroskopisch erst nach dem 2. Tag zu manifestieren. Für die Ermittlung der spezifisch bedingten, durchschnittlichen Gewichtszunahme wird daher nur das Zeitintervall zwischen dem 2. und 16. Tag berücksichtigt.

Appl.	Verdünnung	Gewichtszunahme	
		absolut	prozentual
i.v.	1: 100.000	1,70 mg	42,5 %
	1: 200.000	1,22 mg	30,5 %
	1: 1.000.000	0,61 mg	15,2 %
	1:10.000.000	0,24 mg	6,0 %
s.c.	1: 100.000	2,75 mg	68,7 %
	1: 200.000	1,73 mg	43,3 %
	1: 1.000.000	1,22 mg	30,5 %
	1:10.000.000	0,72 mg	18,2 %

Mit großer Annäherung bedeutet eine Zunahme der Konzentration um den Faktor 10 eine um das Dreifache gesteigerte Gewichtszunahme.

4. Das Verhalten der Milz ist regellos. Es kann weder eine Beziehung zu den Lymphknoten gefunden werden, noch zeigt der Kurvenverlauf im Vergleich der Serien untereinander Ähnlichkeit. Mit einer Ausnahme nimmt das Milzgewicht in allen Serien ab. Bei der intravenösen Applikation ist der Gewichtsverlust in den drei höchsten Konzentrationen auffallenderweise gleich groß, im subkutanen Bereich werden die absolut höchsten Werte erreicht.

Gewichtsverhalten der Milzen zwischen dem 2. und 16. Tag

Appl.	Verdünnung		Gewichtsveränderung	
			absolut	prozentual
i.v.	1:	100.000	- 13,5 mg	- 11,8 %
	1:	200.000	- 15,0 mg	- 13,2 %
	1:	1.000.000	- 15,0 mg	- 13,2 %
	1:	10.000.000	+ 2,7 mg	+ 2,3 %
s.c.	1:	100.000	- 10,5 mg	- 9,2 %
	1:	200.000	- 33,7 mg	- 29,6 %
	1:	1.000.000	- 5,8 mg	- 5,1 %
	1:	10.000.000	- 7,1 mg	- 6,2 %

Histologische Untersuchungen

I. Histologische Technik

Zum Fixieren der Organe wird für die eine Gruppe eine mit einem Na-K-Phosphatpuffer auf einen ph-Wert von 7,2 eingestellte 5%ige CaCl_2 -Formalinlösung, für die andere ein Heidenhain-Susa Gemisch verwendet. Nach Wässerung und Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe und Behandlung mit Methylbenzoat und Benzol als Lösungsvermittler werden die Organe in hartes Paraffin (Schmelzpunkt $56 - 58^\circ\text{C}$) eingebettet. Lymphknoten und Milzen werden mit 3μ dicken Schnitten aufgearbeitet und die Präparate mit Hämatoxylin-Eosin, Giemsa-Gemisch und Versilberungsmethode nach Gomori in Kombination mit dem Giemsa-Gemisch gefärbt.

II. Lymphknotenveränderungen am 2. Tag

Die Lymphocytdichte im Markbereich ist teils diffus, teils herdförmig vermindert. Im Gegensatz dazu steht eine wallartige Konzentrierung der Lymphocyten um zahlreiche Kapillaren, vorwiegend postkapilläre Venen. Vereinzelt werden im Markparenchym die Retikulumzellen deutlich sichtbar. Das Endothel der postkapillären Venen ist mäßig erhöht. Die Endothelzellen sind mehrreihig angeordnet und stellenweise aktiviert. Zwischen ihnen liegen zahlreiche kleine Lymphocyten. Die postkapillären Venen haben ein ausgesprochen weites Lumen. Die Marksinus und die in das Parenchym verfolgbaren Intermediärsinus sind leicht verbreitert. Die Retikulumzellen sind umfangreich aktiviert und haben sich an einigen Stellen aus dem Zellverband herausgelöst. Die Zahl der ausschließlich als Rindenknötchen auftretenden Primär- und Sekundärknötchen ist nicht erhöht. Gegen das benachbarte Parenchym können sie gut abgegrenzt werden. In den Primärknötchen sind die Lymphocyten nicht sehr dicht gelagert und auch der Lymphocytenwall um die Reaktionszentren der Sekundärknötchen ist deutlich aufgelockert und fehlt stellenweise völlig. In den Reaktionszentren werden zahlreiche aktivierte Retikulumzellen und einige Kernteilungsbilder sichtbar. Der Marginalsinus ist stellenweise verbreitert. Die das Parenchym abschließende Grenzlamelle ist häufiger unterbrochen, so daß der Sinus vom Rindenparenchym nur undeutlich abgrenzbar wird. Die Sinusretikulumzellen sind deutlich aktiviert, aber nur einzelne Zellen runden sich aus dem Zellverband ab.

Lymphknotenveränderungen am 4. Tag

Die Lymphocytdichte hat unter Beteiligung der rindennahen Markbereiche weiter abgenommen. Die Verdichtung der Lymphocyten um die Kapillaren ist nur noch undeutlich ausgeprägt. Der ausgesprochen diffuse Lymphocytenchwund geht mit einer Vermehrung der Lymphocyten einher. Stellenweise bildet sich unter Beteiligung größerer und kleinerer Zellelemente eine kleinstherdige Retikulocytose aus. Es erscheinen einzelne aktivierte Retikulumzellen. Das Endothel der postkapillären Venen ist we-

nig höher geworden, die Zellen sind mehrreihig bis mehrschichtig angeordnet, die Aktivierungszeichen haben etwas zugenommen. Vorwiegend zwischen den Zellen der basalen Endothelzellschichten liegen wiederum zahlreiche kleine Rundzellen. Die Lumina der postkapillären Venen sind weitgehend eng. Die Retikulumzellen der verbreiterten Marksinus sind mäßig vermehrt und zeigen stellenweise eine starke Aktivierung. Im Rindenbereich der Lymphknoten hat sich die Zahl der Sekundärknötchen leicht erhöht, von denen einige im Markbereich liegen. Neben ausgesprochen großen findet man die Mehrzahl der Sekundärknötchen klein bis mittelgroß. Durch eine exzentrische Zellverteilung sitzt der Lymphocytenwall der Reaktionszentren der Sekundärknötchen kappenartig auf. Diese Lymphocytenverteilung läßt das Reaktionszentrum zum Markbereich hin frei, so daß es hier schlecht abgrenzbar wird. In den Keimzentren ist die Retikulocyten-dichte vermindert, die Zellen sind locker gelagert und nur mäßig aktiviert. Es finden sich einige Mitosen. Im vorwiegend schmal ausgebildeten Marginalsinus sind die Sinusretikulumzellen nur angedeutet vermehrt, eine Aktivierung besteht nicht mehr, kleine Retikulocyten runden sich aus dem Zellverband ab.

Lymphknotenveränderungen am 8. Tag

Die Auflockerung des Parenchyms und die Vermehrung retikulozellulärer Anteile erreicht ihren Höhepunkt. Aus dem retikulären Grundgerüst runden sich umfangreich Histiocyten ab. Auffallend bleibt eine kleinstherdige Retikulocytose. Die gewebliche Reaktion hat jetzt Mark- und Rindenbereich gleichmäßig ergriffen. Die Endothelzellen der postkapillären Venen stehen dicht gedrängt. Die platten Endothelzellen der Kontrolltiere haben sich bei den mit Toxoplasmin behandelten Tieren über kubische zu zylindrischen Zellformen umgewandelt. Die Gefäßlumina der postkapillären Venen sind jetzt sehr eng geworden, das Endothel ist extrem hoch und mehrschichtig angeordnet und deutlich aktiviert. Sehr zahlreiche kleine und große Lymphocyten füllen das Gefäßlumen aus und liegen auch hier wieder zwischen den basalen

Endothelzellen. Die Marksinus haben im wesentlichen die Größe der Kontrolltiere wieder erreicht. Die Sinusretikulumzellen sind mäßig vermehrt und mäßig bis stark aktiviert. Die Sinushistiocytose hat sich stark abgeschwächt. Während die Zahl der Sekundärknötchen leicht erhöht bleibt, nehmen jetzt auch die Primärknötchen an Zahl zu. Sie sind ausschließlich im Rindenbereich lokalisiert. Einige Primärknötchen lassen eine Umwandlung in Sekundärknötchen durch beginnende Ausbildung eines Reaktionszentrums erkennen. Die Mehrzahl der Primärknötchen ist klein bis mittelgroß, aber es finden sich wiederum einige ausgesprochen große. Die Lymphocyten-dichte in den Primärknötchen hat weiter so stark abgenommen, daß sie in dem diffus aufgelockerten Mark- und Rindenparenchym nur schlecht abgrenzbar sind. Auch die Sekundärknötchen sind in ihrer Mehrzahl klein bis mittelgroß, aber auch hier finden sich ausgesprochen große mit umfangreichen Reaktionszentren, die stellenweise weit ins Markgebiet hineinreichen. Die Dichte des Lymphocyten-walles hat wieder etwas zugenommen. Der Lymphocytenwall ist breiter geworden und verliert sich allmählich im umgebenden Parenchym. Auch hier sitzt er den Reaktionszentren kappenartig, peripher zur Lymphknotenperipherie gerichtet, auf. In den Reaktionszentren sind die Retikulumzellen ausgesprochen dicht gelagert und weitgehend aktiviert. Außer einigen Kernteilungsbildern finden sich Übergangszellen und Plasmazellvorstufen. Der Marginalsinus ist nicht verbreitert und zeigt stellenweise wieder eine Kontinuitätsunterbrechung der inneren Grenzlamelle, so daß er hier schlecht zum benachbarten Rindenparenchym abgrenzbar wird. Die Retikulumzellen sind nur sehr unauffällig vermehrt, ganz vereinzelt finden sich neben aktivierten Zellen auch Histocyten. Das Lumen ist angefüllt mit sehr zahlreichen kleinen und großen Lymphocyten.

Lymphknotenveränderungen am 16. Tag

Das morphologische Bild des Mark- und Rindenparenchyms hat sich jetzt wieder weitgehend dem der Kontrolllymphknoten angeglichen. Der Lymphocytenbesatz ist bis auf eine noch stellenweise ungleichmäßige Auflockerung wieder dicht geworden. Die Retikulumzellen sind noch deutlich erkennbar, aber bleiben ohne Aktivierungszeichen. Das Endothel der postkapillären Venen ist wieder flach und einreihig geworden mit zwischen den Zellen liegenden gelegentlich breiten Lücken. Die Aktivierung ist erheblich zurückgegangen. Zwischen den Endothelzellen liegen immer noch zahlreiche Rundzellen. Die gewebliche Reaktion im Bereich der Marksinus ist abgeklungen. In nicht mehr erweiterten Sinus erscheinen die Retikulumzellen in normaler Dichte und ohne Zeichen einer Aktivierung. Nur ganz vereinzelt sind noch Histiocyten in den Sinus nachweisbar. Während die Primärknötchen zahlenmäßig unverändert vertreten sind, hat sich die Zahl der Sekundärknötchen weiter erhöht. Alle liegen im Rindenbereich. Die Primärknötchen sind ausschließlich klein bis mittelgroß. Die Primärknötchen haben wieder eine erheblich dichtere Lymphocytenlagerung und grenzen sich jetzt besser gegen das umgebende Parenchym ab. Die Größe der Sekundärknötchen wechselt erheblich. Ihr Lymphocytenwall ist kappenartig aufgesetzt und kann nur mäßig gut abgegrenzt werden. In den Keimzentren sind die dicht gelagerten Retikulumzellen nur noch sehr mäßig aktiviert. Neben einigen Plasmazellvorstufen sind Mitosen erkennbar. Bis auf die ungewöhnliche, auch hier auffallende gelegentlich auftretende Kontinuitätsunterbrechung der Grenzlamelle des Marginalsinus zum Rindenparenchym bestehen keine Zeichen einer geweblichen oder zellulären Reaktion mehr.

Zusammenfassende Beurteilung des histologischen Untersuchungsergebnisses

Den makroskopischen Untersuchungsergebnissen, eine sich parallel entwickelnde Gewichts- und Größenzunahme der Lymphknoten mit einem Gipfel am 8. Tag nach Versuchsbeginn, entspricht histologisch eine Zellvermehrung als Ausdruck einer zellulär-geweblichen Reak-

tion, an der sich die definierten histologischen Strukturen in bestimmter zeitlicher Reihenfolge beteiligen. Die ersten Veränderungen werden bestimmt von einer Abnahme der Lymphocyten-dichte im Markbereich unter Betonung des retikulären Zellverbandes durch Vergrößerung, Vermehrung und beginnende Aktivierung der Retikulumzellen und von einer Verbreiterung der Marksinus und der in das Parenchym verfolgbaren Intermediärsinus unter dem Bild einer Sinushistiocytose. Besondere Merkmale dieser Entwicklung stellen erstens die wallartige Konzentrierung der Lymphocyten um kapilläre Gefäße, vorwiegend postkapilläre Venen, dar, zweitens deren offensichtlicher Durchtritt durch die Gefäßwände und drittens eine Vermehrung kleiner und großer Retikulumzellen vielfach in kleinsten Herdchen, wie sie von der menschlichen Lymphknotentoxoplasmose in ähnlicher Weise bekannt ist. Während die Veränderungen im Markbereich im mittleren Beobachtungszeitraum ihren Höhepunkt erreichten, klingt die Sinushistiocytose schon in den folgenden Tagen ab. Das Endothel der postkapillären Venen entwickelt sich in zeitlicher Beziehung zum Markparenchym von einer flachen einreihigen Zellauskleidung zu einer hohen, mehrschichtigen und aktivierten Gefäßwand, in der ähnlich wie im Parenchym vielfach Mitosen ablaufen. Die augenfälligen Veränderungen des Markparenchyms, mit denen der Ablauf der geweblichen Reaktion beginnt, greifen erst am 4. Beobachtungstag auf den Rindenbereich über. Die Zahl der Primär- und Sekundärknötchen, von denen einige in den Markbereich verlagert sind, wird größer, die Lymphocytenlagerung in den Primärknötchen und im Lymphocytenwall um die Reaktionszentren wird erheblich aufgelockert, so daß sie nur noch schwer von der umgebenden, veränderten geweblichen Situation abgrenzbar sind. Eine gegensätzliche Entwicklung zeigen die Reaktionszentren, in denen die Retikulumzellen aktiviert, vermehrt, vergrößert und dicht gelagert sind. Gegen Ende des Versuchszeitraumes treten in der äußeren Rindenschicht kleine neu gebildete Primär- und Sekundärknötchen auf. Am letzten Beobachtungstag sind die geschilderten Veränderungen so weit abgeklungen, daß sich mit wenigen Ausnahmen wieder das Bild des ruhenden Lymphknotens darbietet. Der Lymphocytengehalt im Mark- und Rindenbereich ist wieder größer, das Endothel der postkapillären Venen niedriger und nur noch

schwach aktiviert. Immer noch besteht eine kleinstherdige Retikuloeytose. Bemerkenswert für das Gesamtbild ist das Ausbleiben einer stärkeren Neubildung von Plasmazellen; andere Zellelemente (eosinophile Leukocyten, Mastzellen, Riesenzellen, ring- und gelapptkernige Leukocyten) kommen im Markgebiet in etwa regelhafter Zahl vor und sind an den reaktiven Veränderungen nicht wesentlich beteiligt.

Ergebnis der histologischen Untersuchungen an den Milzen

Das histologische Bild der Milzen zeigt sowohl nach intravenöser als auch nach subkutaner Injektion des Toxoplasmins nur geringe, uncharakteristische Veränderungen. Am 8. Tag nach Versuchsbeginn findet sich eine stärkere Umwandlung von Primärknötchen in Sekundärknötchen. Die Follikel haben an Größe zugenommen und sind gegen die Markstränge gut abgrenzbar. Im Randzonenbereich der Reaktionszentren treten als Zeichen einer Aktivierung Übergangszellen auf. Es können vermehrt mitotische Zellteilungsbilder beobachtet werden. In den Marksträngen ist es nicht zu einer Änderung der Lymphocyten-dichte gekommen. Die prozentuale Verteilung von eosinophilen Leukocyten, Mastzellen, Riesenzellen, ring- und gelapptkernigen Leukocyten ist gegenüber den Kontrolltieren unverändert.

Reproduktionsversuch (Tab. 7 - 11)

Zur Überprüfung und Bestätigung der dargestellten Ergebnisse wird ein Reproduktionsversuch durchgeführt. Jeweils 20 Tiere erhalten das Toxoplasmin subkutan und intravenös in der Verdünnung der Stammlösung 1:100.000, bei der im Hauptversuch die ausgeprägtesten makroskopischen und histologischen Veränderungen erzielt wurden. Nach 2, 4, 8 und 16 Tagen werden zusammen mit 5 Kontrolltieren jeweils 5 Mäuse getötet und untersucht.

Die makroskopische und histologische Auswertung zeigt mit großer Annäherung die beschriebenen Ergebnisse.

1. Größen- und Gewichtskurven verlaufen weitgehend parallel. Die Kurventendenz ist in der subkutanen und intravenösen Serie identisch; während die Werte bis zum 4. Tag gegenüber den Kontrollen nur geringfügig verändert sind, steigt die Gewichtskurve am 8. Tag, die Größenkurve am 16. Tag zu Maximalwerten.
2. Im Gegensatz zum Hauptversuch fallen die Ergebnisse bei der intravenösen Applikation höher als bei der subkutanen aus. Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Lymphknoten der intravenös gespritzten Tiere zwischen dem 2. und 16. Tag beträgt $1,98 \text{ mg} = 56,8 \%$, der subkutan behandelten $1,56 \text{ mg} = 44,7 \%$.
3. Die Milzen verhalten sich regellos. Der Gewichtsverlauf zeigt keine Parallelität zur entsprechenden Serie des Hauptversuches. Im intravenösen Bereich ist der Gewichtsverlust ausgeprägter, wie das auch oben festgestellt werden konnte.
4. Die histologischen Befunde sind weitgehend identisch mit den Ergebnissen des Hauptversuches.

T a b e l l e n u n d K u r v e n
=====

Tag der Tötung	Lymphknoten				Milz	
	Größe		Gewicht		Größe	Gewicht
	rechts mm ²	links	rechts mg	links	mm ²	mg
1	3,2x2,5		4,6		19,0x5,6	121,5
2	2,9x2,0	4,7x3,1	3,6	20,7	18,5x4,8	117,2
4	3,1x2,0	2,9x1,9	5,3	4,3	17,5x4,8	96,7
8	2,7x2,0	2,7x2,0	3,1	2,6	17,6x5,0	119,6
16	3,5x2,3	3,2x2,1	4,1	4,4	18,8x6,5	199,1
Durchschnitt: 6,4 mm ²			4,0 mg		113,8 mg	

b. 1: Größe und Gewicht der Lymphknoten und Milzen bei Kontrolltieren.

Appl.	Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten		Milz	
			Größe mm ²	Gewicht mg	Größe mm ²	Gewicht mg
i.v.	1	1	3,7x2,5	7,2	18,8x5,8	128,5
		2	3,0x2,2	4,3	14,2x4,6	70,8
	2	1	3,1x2,2	3,2	16,0x4,8	90,6
		2	3,5x2,0	5,2	16,7x5,0	11,2
	4	1	3,5x2,2	9,0	16,0x4,2	101,8
		2	3,1x2,2	5,1	17,1x5,2	122,2
	8	1	4,0x3,1	8,0	18,1x5,0	123,5
		2	3,5x2,1	5,0	17,5x5,2	88,3
	16	1	3,4x2,5	3,2	16,1x4,9	81,1
		2	3,1x2,1	3,9	17,0x5,0	84,8
s.c.	1	1	3,1x2,1	5,3	17,8x5,0	119,2
		2	2,7x2,1	3,6	18,5x5,5	137,3
	2	1	3,0x2,1	4,8	20,0x5,8	172,3
		2	3,3x2,1	4,1	15,5x4,9	89,5
	4	1	3,7x2,2	6,0	17,0x5,0	106,9
		2	3,1x2,2	7,6	17,0x5,5	124,2
	8	1	2,6x2,0	4,6	16,5x5,0	89,9
		2	3,1x2,2	7,2	16,6x4,8	90,3
	16	1	3,5x2,2	6,9	15,6x4,1	60,6
		2	4,0x2,5	8,2	18,8x5,8	133,2

Tb. 2: Größe und Gewicht der Lymphknoten und Milzen nach intravenöser und subkutaner Injektion von Toxoplasmin in der Verdünnung 1 : 100.000.

Appl.	Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten		Milz	
			Größe mm ²	Gewicht mg	Größe mm ²	Gewicht mg
i.v.	1	1	3,3x2,8	8,9	16,1x4,2	79,1
		2	3,3x2,4	7,9	17,0x4,2	80,7
	2	1	3,1x2,2	4,6	16,8x5,7	131,2
		2	3,1x1,9	3,0	14,2x2,5	71,5
	4	1	2,9x2,2	4,9	17,0x3,9	76,5
		2	3,5x2,1	5,0	16,8x4,5	95,0
	8	1	3,2x2,5	5,6	17,2x4,6	95,8
		2				
	16	1	3,6x2,6	6,0	20,0x5,6	146,6
		2	3,0x2,9	4,2	18,3x4,9	115,5
s.c.	1	1	4,6x2,2	4,9	14,2x4,1	66,8
		2	3,1x2,2	4,0	17,6x5,2	106,0
	2	1	3,0x2,1	3,8	18,0x5,0	108,8
		2	3,8x2,2	5,5	18,1x5,4	135,0
	4	1	3,2x2,2	5,3	17,4x4,3	78,1
		2	3,1x2,2	5,0	15,0x4,0	65,3
	8	1	3,1x2,5	6,0	15,0x4,1	75,3
		2	3,4x2,2	5,1	17,0x4,4	103,1
	16	1	3,9x2,6	8,8	17,0x5,8	113,0
		2	3,2x2,2	4,2	13,8x4,0	49,6

Tb.3: Größe und Gewicht der Lymphknoten und Milzen nach intra-venöser und subkutaner Injektion von Toxoplasmin in der Verdünnung 1 : 200.000

Appl.	Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten				Milz	
			Größe		Gewicht		Größe mm ²	Gewicht mg
			rechts mm ²	links mm ²	re. mg	li. mg		
i.v.	1	1	3,4x2,1		4,9		17,0x5,0	91,7
		2	3,7x2,3		4,9		18,0x5,2	119,7
	2	1	3,2x2,1		5,0		17,0x5,3	95,0
		2	4,0x2,7	2,8x2,1	10,2	3,3	15,5x5,0	103,7
	4	1	3,3x2,2		5,6		16,0x4,5	86,2
		2	2,9x1,9	3,0x2,0	3,8	4,4	17,4x5,2	106,0
	8	1	3,1x2,7		5,6		16,6x4,6	83,1
		2	2,9x2,1	2,5x1,9	3,8	2,7	14,8x4,5	65,3
	16	1	3,3x2,5		6,1		18,0x5,0	132,5
		2	3,2x2,3	3,2x2,5	4,1	5,4	18,0x5,5	105,2
s.c.	1	1	3,5x2,1		10,0		20,5x5,5	156,5
		2	3,2x2,0	3,8x2,2	3,9		17,2x5,1	101,9
	2	1	3,0x1,9		4,0		16,0x5,5	93,8
		2	3,7x2,0	3,1x2,1	4,1	3,8	18,9x5,0	136,5
	4	1	3,6x2,1		5,3		17,6x4,1	72,3
		2	3,9x2,6	3,6x2,5	7,6	7,5	16,2x4,9	108,7
	8	1	4,0x2,9		7,1		17,0x5,1	112,2
		2	3,3x2,1	3,0x2,1	3,9	2,9	18,0x5,0	121,4
	16	1	3,7x2,7		5,0		15,5x4,9	91,1
		2	3,3x2,2	3,1x2,2	3,5	4,2	14,8x4,1	85,1

Tb.4: Größe und Gewicht der Lymphknoten und Milzen nach intravenöser und subkutaner Injektion von Toxoplasmin in der Verdünnung 1 : 1.000.000.

Appl.	Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten				Milz	
			Größe		Gewicht		Größe	Gewicht
			rechts mm ²	links	re.	li. mg	mm ²	mg
i.v.	1	1	3,3x2,1	3,2x2,0	5,4	5,2	17,5x4,8	115,1
		2	3,5x2,3	3,0x2,0	7,6	5,8	18,5x5,5	134,0
	2	1	3,2x2,1	2,9x1,9	5,6	2,8	17,0x4,9	90,9
		2	2,8x1,9	2,9x1,9	4,3	4,5	17,7x5,1	98,9
	4	1	3,1x2,0	3,0x2,1	5,4	4,6	17,9x4,8	118,8
		2	3,0x2,0	2,9x2,1	3,9	3,8	16,5x4,8	107,5
	8	1	3,0x2,1	2,1x1,1	4,4	2,4	14,0x6,0	126,9
		2	3,4x2,0	3,1x2,1	5,6	4,6	20,9x5,6	145,6
	16	1	3,4x2,5	3,2x2,4	4,1	4,6	19,7x5,2	120,7
		2	3,2x2,4	3,2x2,2	4,0	3,5	18,0x5,5	106,5
s.c.	1	1	3,4x2,0	3,2x2,0	7,1	5,3	17,8x5,1	105,2
		2	2,9x2,0	2,9x1,8	3,9	3,3	15,7x4,8	80,7
	2	1	3,1x2,0	2,6x2,0	4,1	3,8	18,0x5,4	131,4
		2	2,7x1,7	2,5x1,9	3,1	3,3	17,6x5,0	113,5
	4	1	2,9x2,0	3,0x2,0	4,0	3,8	16,4x4,5	83,2
		2	2,9x2,0	3,0x2,0	3,3	3,9	16,1x5,4	87,9
	8	1	3,4x2,1	3,2x2,2	5,0	5,9	17,8x4,9	101,1
		2	3,0x2,1	3,8x2,2	4,6	6,8	16,2x5,8	99,4
	16	1	3,7x2,1	3,1x2,2	5,7	3,2	18,0x6,4	137,7
		2	3,4x2,3	4,0x2,4	4,5	6,0	19,0x4,8	127,3

b.5: Größe und Gewicht der Lymphknoten und Milzen nach intravenöser und subkutaner Injektion von Toxoplasmin in der Verdünnung 1 : 10.000.000.

Appl.	Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten		Milz Gewicht mg
			Größe mm ²	Gewicht mg	
i.v.	3	1	3,0x2,0	3,9	85,9
		2	2,8x2,1	3,1	96,9
s.c.	3	1	2,5x1,8	2,6	99,2
		2	2,9x2,0	4,1	89,4
		3	2,6x1,8	3,9	99,7
i.v.	5	1	3,1x2,0	3,7	159,7
		2	3,8x2,0	3,0	79,5
		3	2,2x1,9	2,2	173,2
s.c.	5	1	2,8x1,9	2,7	163,8
		2	2,1x1,3	1,8	89,3
		Durchschnittswerte			
i.v.	3		5,9	3,5	91,4
	5		6,0	2,9	137,5
s.c.	3		5,0	3,5	96,1
	5		4,0	2,2	126,6

Tb.6: Kontrollversuche mit physiologischer Kochsalzlösung

Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten		Milz Gewicht mg
		Größe mm ²	Gewicht mg	
2	1	3,0x1,9	4,3	72,9
	2	2,9x1,9	4,1	129,8
	3	3,2x2,2	4,7	125,9
	4	2,8x1,9	3,0	86,4
	5	2,9x2,0	3,8	102,1
4	1	3,0x2,0	3,5	121,5
	2	2,7x1,9	3,2	120,6
	3.	3,0x2,0	4,5	122,2
	4	2,9x2,0	4,6	96,8
	5	3,1x2,0	4,5	132,8
8	1	3,1x2,1	3,4	94,3
	2	4,0x2,8	8,5	165,4
	3	3,7x2,7	7,9	187,4
	4	1,8x2,2	5,0	138,9
	5	3,2x2,9	5,5	121,2
16	1	3,1x2,0	4,2	188,0
	2	2,9x2,0	3,5	152,0
	3	2,2x1,6	1,2	116,5
	4	3,1x2,0	4,5	130,9
	5	2,9x1,9	2,4	106,5

Tb. 7: Reproduktionsversuch; Ergebnis der Messungen an Kontrolltieren.

Appl.	Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten		Milz Gewicht mg
			Größe mm ²	Gewicht mg	
i. v.	2	1	3,2x2,2	3,8	105,9
		2	2,7x2,0	2,2	109,0
		3	3,2x2,4	5,8	89,0
		4	3,0x2,0	3,4	140,2
		5	3,0x2,1	4,0	121,8
	4	1	3,7x2,0	4,9	121,3
		2	3,0x2,0	3,7	92,3
		3	3,0x2,0	3,7	79,4
		4	2,9x2,0	3,3	94,1
		5	3,1x2,1	4,1	91,3
	8	1	3,4x2,3	6,2	132,4
		2	3,6x2,4	4,8	104,2
		3	3,5x2,6	8,0	94,1
		4	3,4x2,2	7,3	93,5
		5	3,4x2,3	5,3	87,6
	16	1	3,6x2,8	7,8	119,6
		2	3,9x2,8	8,0	155,2
		3	3,6x2,7	6,3	106,9
		4	3,9x2,2	5,7	100,1
		5	3,1x2,1	3,6	76,4

Tb. 8: Reproduktionsversuch, Größe und Gewicht der Lymphknoten und Gewicht der Milzen nach Injektion von Toxoplasmin in der Verdünnung 1 : 100.000.

Appl.	Tag der Tötung	Tier	Lymphknoten		Milz Gewicht mg
			Größe mm ²	Gewicht mg	
s.c.	2	1	3,0x2,1	4,3	153,0
		2	3,2x2,1	4,1	93,0
		3	3,0x2,2	4,2	81,8
		4	3,2x2,1	3,8	81,8
		5	2,9x1,9	3,6	70,0
	4	1	2,5x1,9	2,5	99,7
		2	3,2x2,0	3,9	145,0
		3	3,1x2,0	5,1	102,5
		4	3,1x2,0	4,8	114,7
		5	3,1x2,1	3,8	126,8
	8	1	3,5x2,3	6,4	130,0
		2	3,3x2,6	6,3	101,0
		3	3,0x2,0	4,9	135,8
		4	3,1x2,2	3,8	146,6
		5	3,5x2,6	7,1	124,0
	16	1	3,1x2,2	4,0	127,3
		2	3,4x2,2	5,7	119,4
		3	3,9x2,2	5,7	11,8
		4	3,1x2,3	3,6	93,6
		5	4,1x2,4	8,3	113,6

Fb. 9: Reproduktionsversuch; Größe und Gewicht der Lymphknoten und Gewicht der Milzen nach Injektion von Toxoplasmin in der Verdünnung 1 : 100.000.

Tag der Tötung	Lymphknoten		Milz Gewicht mg
	Größe mm ²	Gewicht mg	
2	5,8	4,0	103,4
4	5,8	4,1	118,8
8	6,6	2,8	118,1
16	5,4	3,2	138,8
Durchschnitt	5,9	3,5	119,8

Tb. 10: Reproduktionsversuch; Durchschnittswerte der Meß-
ergebnisse an Kontrolltieren.

Appl.	Tag der Tötung	Lymphknoten		Milz Gewicht mg
		Größe mm ²	Gewicht mg	
i.v.	2	6,5	3,8	113,2
	4	6,3	3,9	95,7
	8	8,2	6,3	102,3
	16	9,2	6,3	111,6
s.c.	2	6,4	4,0	96,0
	4	6,0	4,0	117,7
	8	7,7	5,7	127,5
	16	8,0	5,5	113,1

Tb. 11: Reproduktionsversuch; Durchschnittswerte der Meß-
ergebnisse nach Injektion von Toxoplasmin in der
Verdünnung 1 : 100000.

I. Intravenöse Injektion von Toxoplasmin 1:100.000

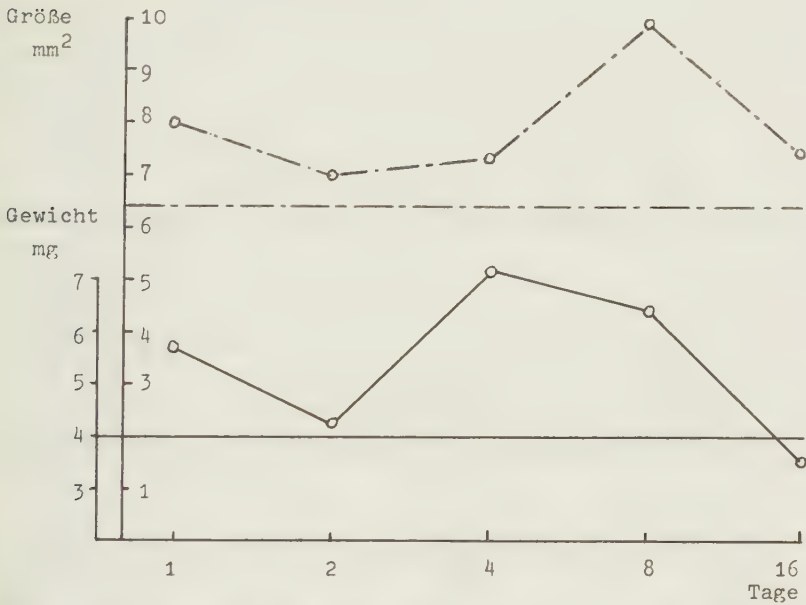


Abb.1: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

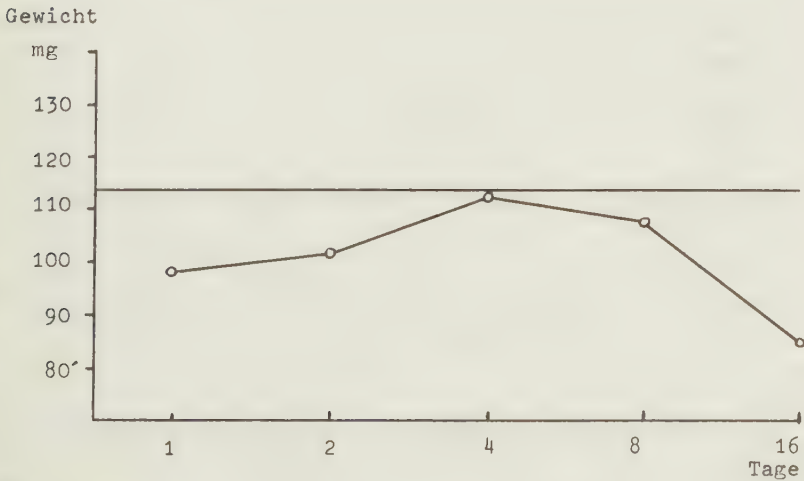


Abb.2: Gewichtsveränderungen der Milzen

II. Subkutane Injektion von Toxoplasmin 1:100.000

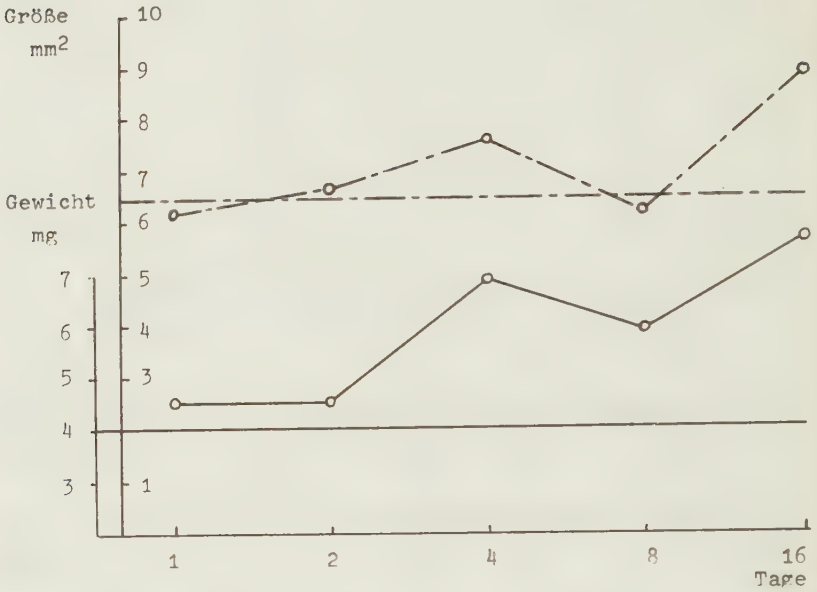


Abb.3: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

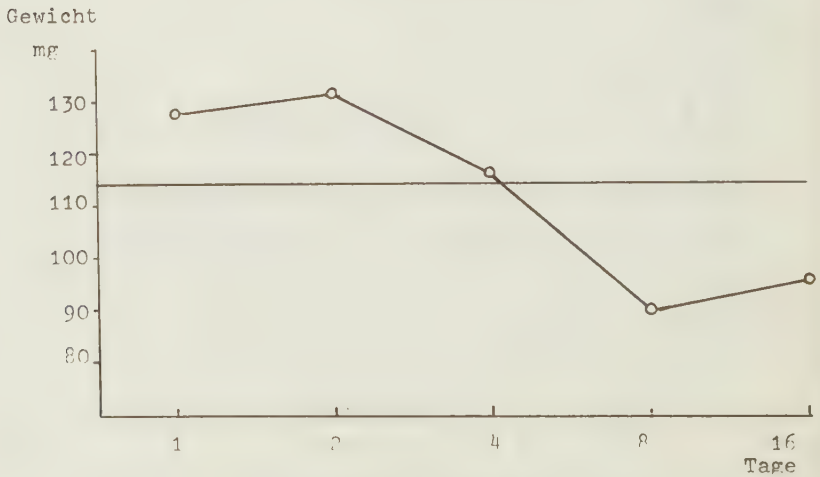


Abb.4: Gewichtsveränderungen der Milzen

III. Intravenöse Injektion von Toxoplasmin 1:200.000

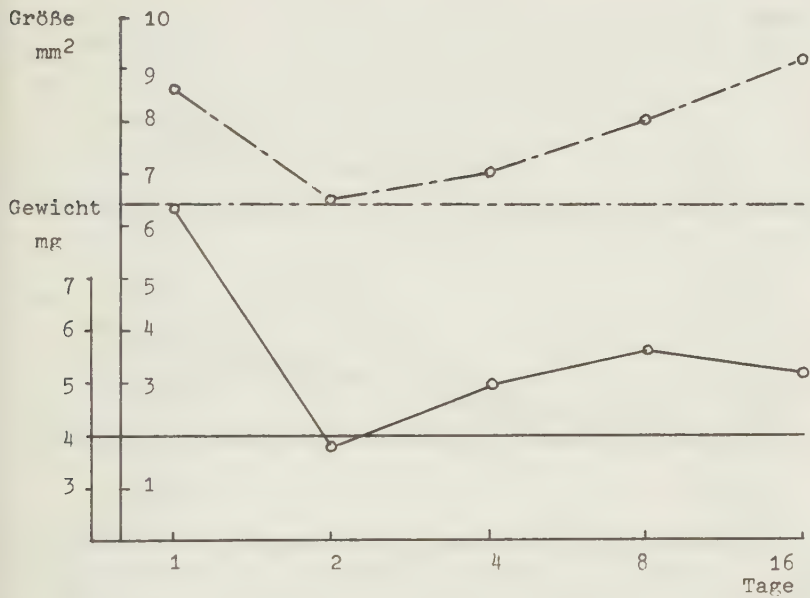


Abb.5: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

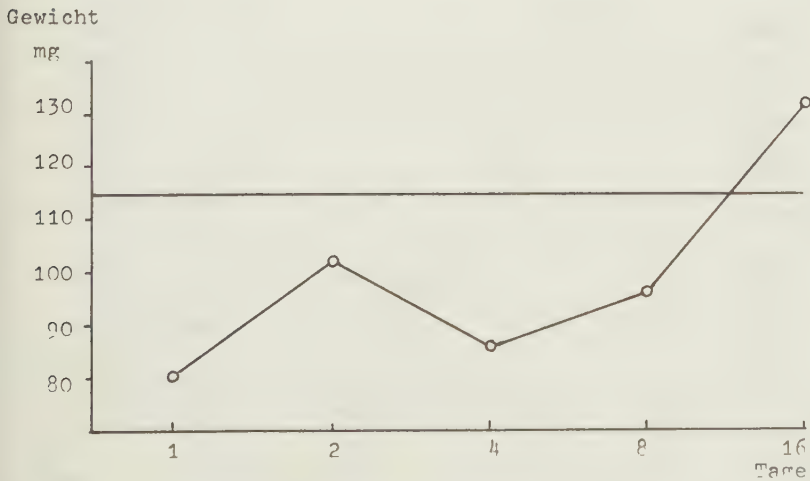


Abb.6: Gewichtsveränderungen der Milzen

IV. Subkutane Injektion von Toxoplasmin 1:200.000

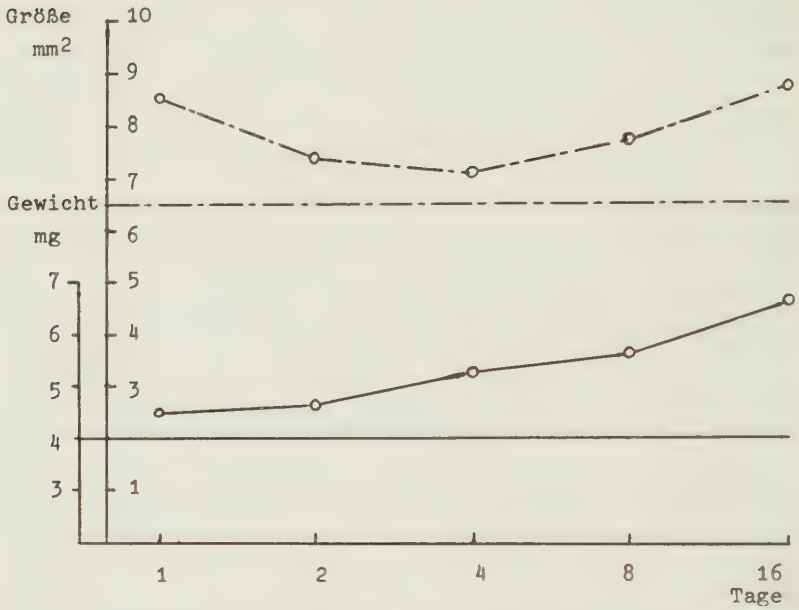


Abb.7: Größen-und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

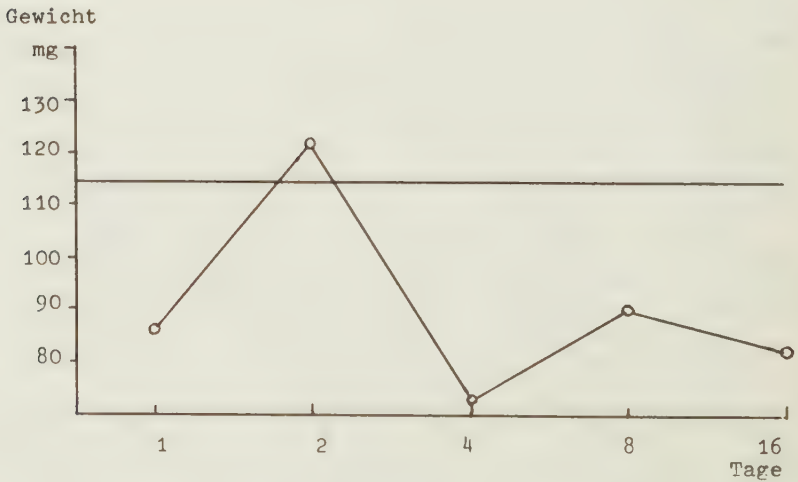


Abb.8: Gewichtsveränderungen der Milzen

V. Intravenöse Injektion von Toxoplasmin 1:1.000.000

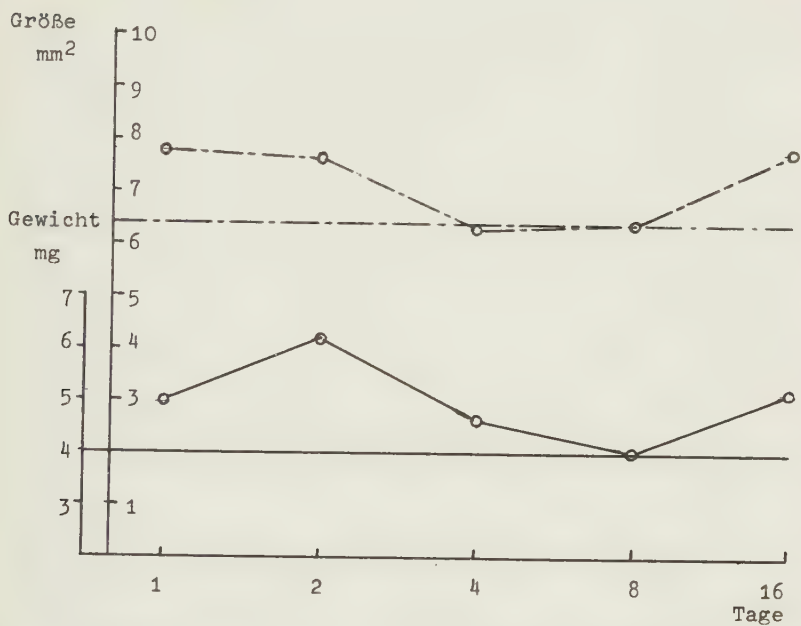


Abb.9: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

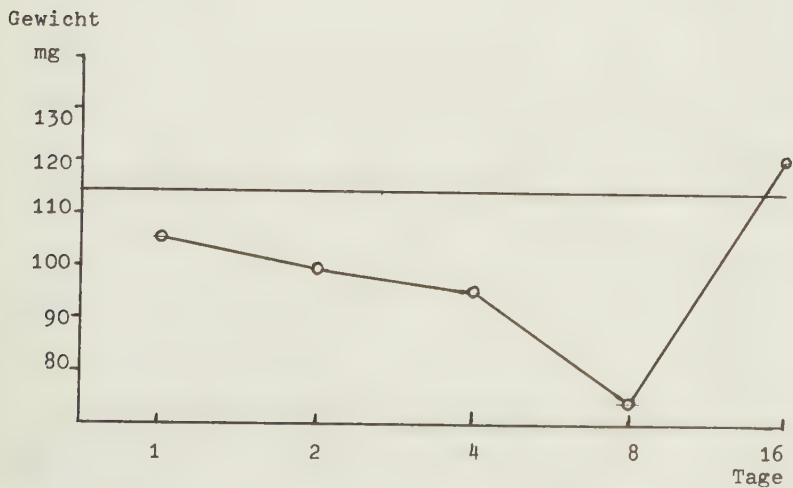


Abb.10: Gewichtsveränderungen der Milzen

VI. Subkutane Injektion von Toxoplasmin 1:1.000.000

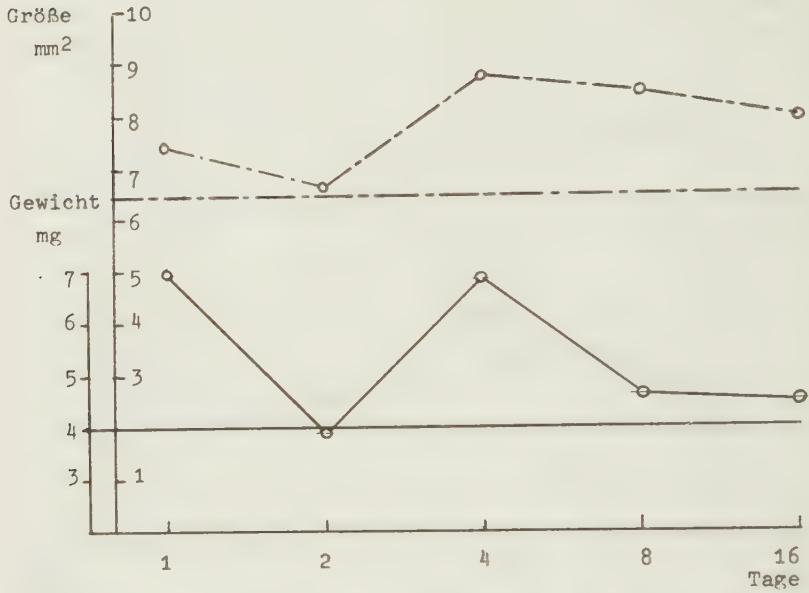


Abb.11: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

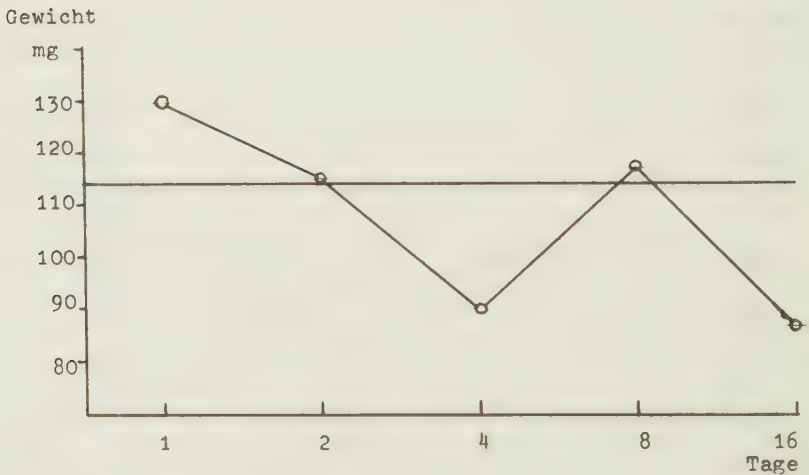


Abb.12: Gewichtsveränderungen der Milzen

VII. Intravenöse Injektion von Toxoplasmin 1:10.000.000

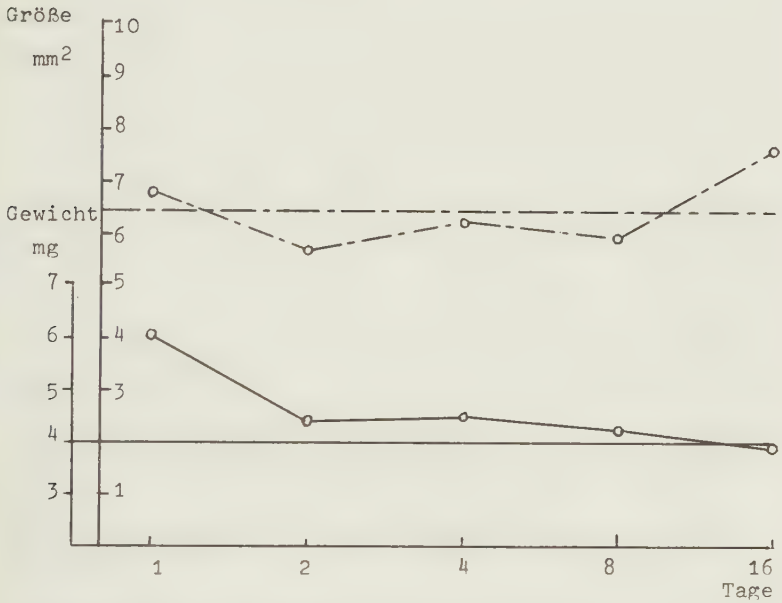


Abb.13: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

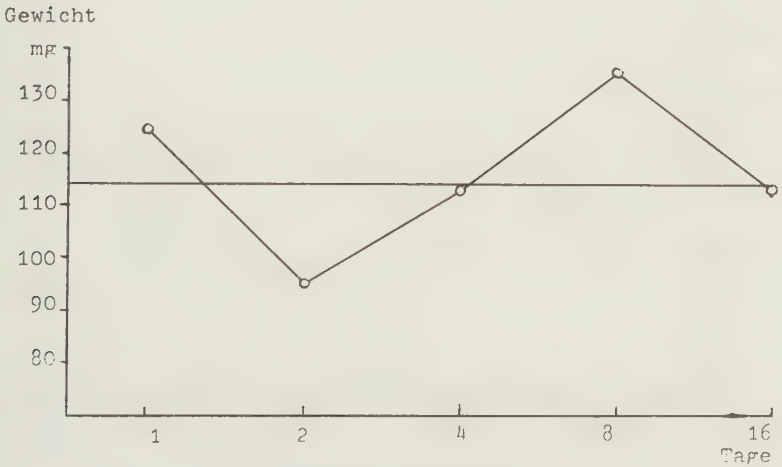


Abb.14: Gewichtsveränderungen der Milzen

VIII. Subkutane Injektion von Toxoplasmin 1:10.000.000

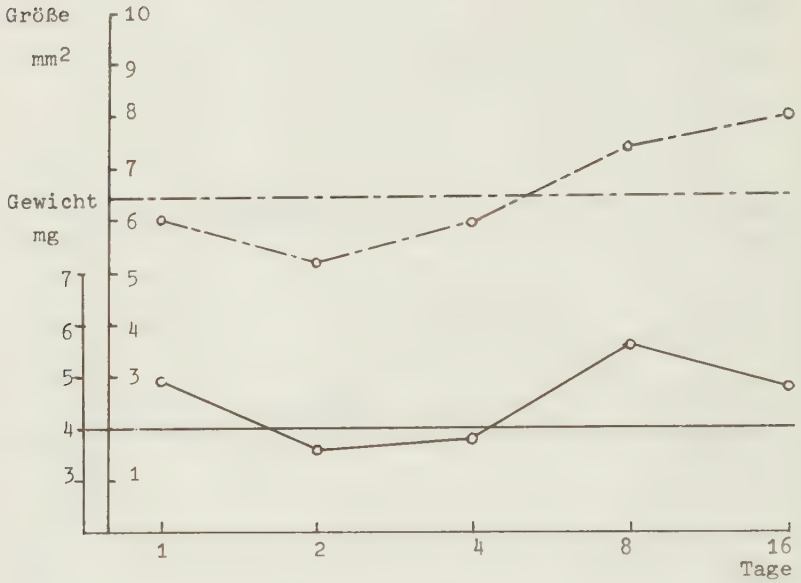


Abb.15: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

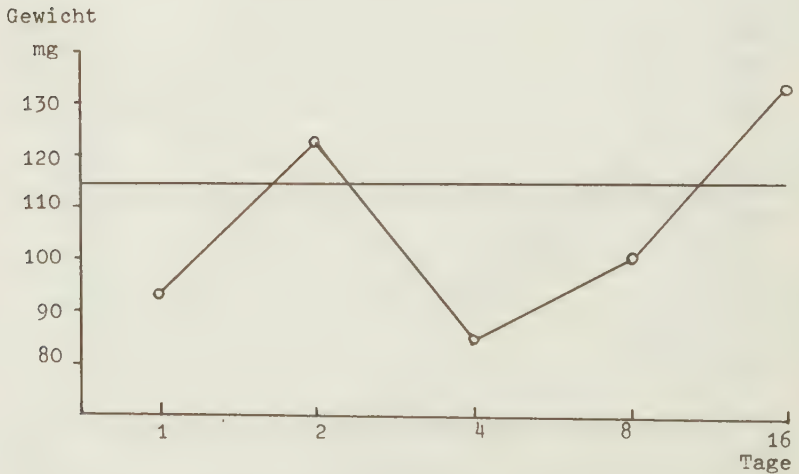


Abb.16: Gewichtsveränderungen der Milzen

IX. Reproduktionsversuch, intravenöse Injektion von
Toxoplasmin 1:100.000

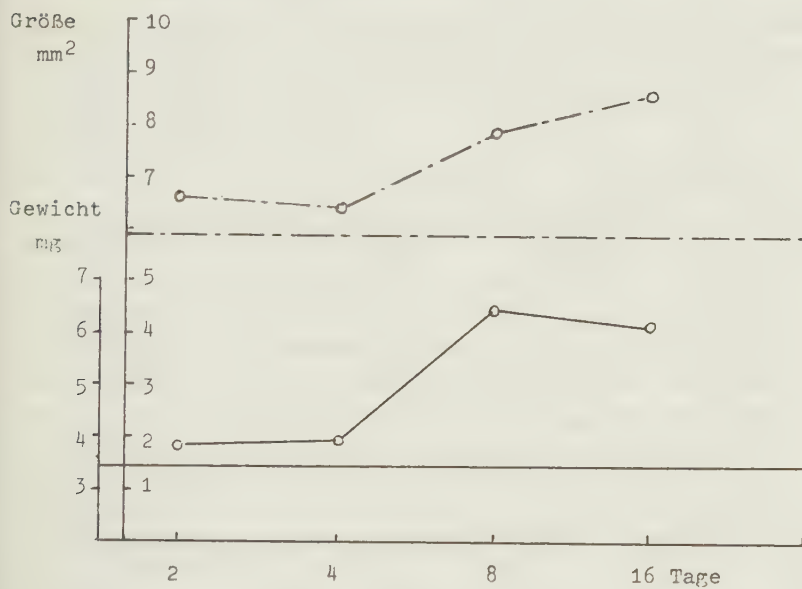


Abb.17: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

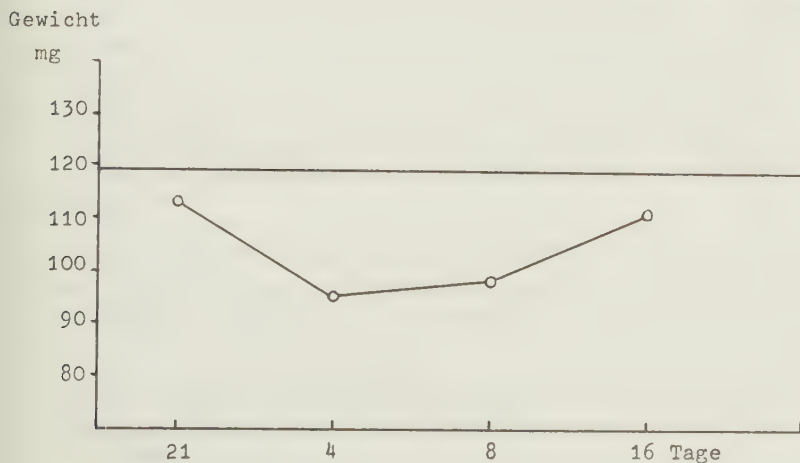


Abb.18: Gewichtsveränderungen der Milzen

X. Reproduktionsversuch, subkutane Injektion von
Toxoplasmin 1:100.000

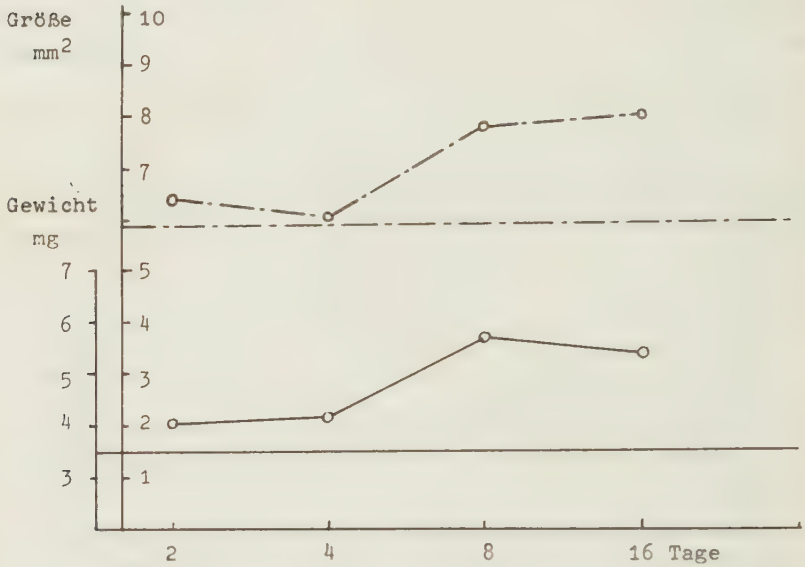


Abb.19: Größen- und Gewichtsveränderungen der Lymphknoten

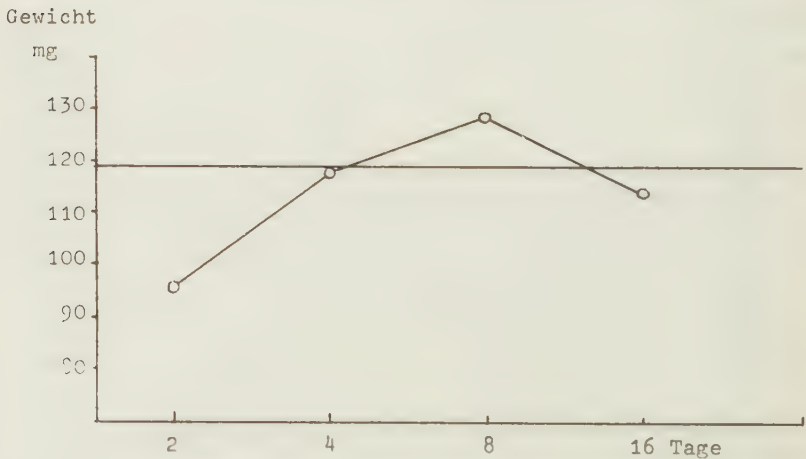


Abb.20: Gewichtsveränderungen der Milzen

Diskussion und Schlußfolgerungen

Die Chemotherapie der Toxoplasmose mit Pyrimethamin und Sulfonamiden ist nicht in allen Fällen befriedigend, weil nur freie Toxoplasmen erfaßt werden, nicht dagegen die Pseudocysten und Cysten.

Frenkel äußerte 1949 die Ansicht, daß in der Pathogenese der Toxoplasmose außer dem direkten Parasiteneinfluß auch die Sensibilisierung von Geweben und Organen eine Rolle spiele. Auf diesen Vorstellungen haben Jirá und Jirovec und Mitarbeiter ihre Desensibilisierungsversuche mit Toxoplasmin aufgebaut. Toxoplasmin ist ein standardisiertes Antigen, das aus BK- und P-Stämmen des Protozoons *Toxoplasma gondii* aus Mäuseascites hergestellt wird. Unter der Behandlung beobachteten sie eine Steigerung der Resistenz gegenüber dem Antigen, Abschwächung bzw. Negativwerden der hyperergischen Toxoplasminhautreaktion, Verschwinden der Lymphknotenschwellungen, Geburt gesunder Kinder, Ausbleiben von Rezidiven der Uveitis. Erfolge wurden angeblich bei etwa der Hälfte der Patienten erzielt.

Die Desensibilisierung mit Toxoplasmin ist umstritten. Verschiedene Untersucher stehen ihr kritisch gegenüber. Die Mechanismen der Desensibilisierung sind nur teilweise bekannt. Viele Autoren fanden anstelle der desensibilisierenden Wirkung des Toxoplasmins eine sensibilisierende und halten die Desensibilisierung als Therapie bei chronischen Toxoplasmainfektionen für ungeeignet und warnen dringend vor ihrer Anwendung.

Kabelitz ging der Frage, ob eine Desensibilisierung bei an Toxoplasmose erkrankten Menschen sinnvoll ist und empfohlen werden kann in eigenen Untersuchungen an insgesamt 21 Patienten nach. Der Autor fand, daß ein ursprünglich positiver Intradermaltest in keinem der Fälle eindeutig negativ wurde. Die serologischen Antikörper-Reaktionen zeigten unter der "desensibilisierenden Therapie" eher einen Anstieg um wenigstens eine Titerstufe. Dieses Verhalten wurde sowohl im

Sabin-Feldman Test als auch in der KBR beobachtet. Die Gesamtleukocytenzahl im peripheren Blutbild blieb unbeeinflusst, jedoch waren in über 50% der Fälle während der Zufuhr von Toxoplasmaantigen deutliche Lymphocytosen und vielfach eine Zunahme der eosinophilen Granulocyten festzustellen. Sehr eindrucksvolle Veränderungen fand Kabelitz in den Sternalmarkausstrichen. In allen Fällen lag eine erhebliche Vermehrung der reifen, vor allem aber auch der unreifen Granulocyten und gleichzeitig auch der retikulären Plasmazellen vor. Bei wenigen Patienten wurde eine Vermehrung phagocytierender Retikulumzellen nachweisbar. In zwei Fällen ergab die histologische Untersuchung von Leberpunktaten eine Sternzellaktivierung. Einige Patienten zeigten schmerzhaft subkutane Infiltrate bis zu 5 cm Durchmesser mit gleichzeitiger Anschwellung der regionären Lymphknoten.

Kabelitz schließt aus seinen Untersuchungen, daß die Injektion von Toxoplasmin keine Desensibilisierung, sondern im Gegenteil eine Sensibilisierung hervorrufe, die u.a. in bestimmten zytologischen Reaktionen zum Ausdruck komme. Er hält die Desensibilisierung als Therapie bei Patienten mit latenten oder chronischen Toxoplasmainfektionen für ungeeignet.

Nach Hansen gehört die Schwangerschaft zu den Kontraindikationen der Desensibilisierung und er nimmt an, daß infolge der Gravidität ein hormonaler Ausnahmezustand vorliege, der den Ablauf allergischer Reaktionen beeinflusse und daß durch die auf die glatte Muskulatur des Uterus einwirkende Antigen-Antikörper Reaktion ein Abort ausgelöst werden kann. Feldman lehnt sogar den Toxoplasminhauttest während der Schwangerschaft aus Furcht vor einem Spontanabort ab. Eine sensibilisierende Wirkung des Toxoplasmins hält auch Siim (1962) für möglich. Nach Jira u.a. hängt jedoch die Entwicklung eines positiven Hauttestes ausschließlich von der Dynamik des Infektionsprozesses ab. Sie beobachteten niemals einen Abort als direkte Folge des Intradermaltestes. Sie halten sogar eine Unterbrechung der Behandlung während der Schwangerschaft für nicht angezeigt, da der Anergiezustand nur vor-

übergehend bestehen bleibe.

M. Alexander führte eine Desensibilisierung mit Toxoplasmin in 16 Fällen durch und fand unter der Therapie eine Vergrößerung der Lymphknoten bei 2 Patienten. In den daraufhin von uns durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen, deren Ergebnis hier mitgeteilt wird, fand sich nach einmaliger Injektion von Toxoplasmin bei der Maus eine Größenzunahme der Lymphknoten auf Grund einer reaktiven Abwandlung des Parenchyms. Es bildete sich auffallenderweise eine kleinstherdige Retikulocytose aus, die in analoger Weise auch in menschlichen Lymphknoten bei Toxoplasmosen zu beobachten ist. Diese Beobachtung zwingt zu dem Schluß, daß Desensibilisierungsversuche mit Toxoplasmin bei Patienten mit floriden Lymphknoten-Toxoplasmosen nicht durchgeführt werden sollten.

Zusammenfassung

90 toxoplasmosereife Mäuse wurden unter gleichen Bedingungen gehalten. Jeweils 10 Tiere erhielten 1,0 ml Toxoplasmin der Verdünnungen 1:100.000, 1:200.000, 1:1.000.000 und 1: 10.000.000 entweder subkutan in die Schwanzwurzel oder intravenös in die Schwanzvene gespritzt. 2 unbehandelte Kontrolltiere und je 1 der behandelten Tiere wurden nach 1, 2, 4, 8 und 16 Tagen durch Dekapitation getötet. Die beidseitigen Bauchwandlymphknoten und die Milz wurden gemessen, gewogen und histologisch untersucht.

Bei den behandelten Tieren lagen Lymphknotengröße und Lymphknotengewicht in allen Gruppen über den Normalwerten, wobei bezüglich der Quantität Dosisabhängigkeit bestand. Das Verhalten der Milzgewichte blieb uncharakteristisch.

Nach dem histologischen Bild ist die Gewichts- und Größenzunahme der Lymphknoten in einer Zellvermehrung begründet. In den ersten vier Versuchstagen entsteht eine mit zahlenmäßiger Verminderung der Lymphocyten gekoppelte Auflockerung des Markparenchyms, gleichzeitig kam es in den Marksinus zum Bild der Sinushistio-cytose. Am 8. Versuchstag war das gesamte Rindenparenchym in die Veränderungen einbezogen. Es trat eine kleinstherdige Retikulocytose auf, wie sie ähnlich bei der menschlichen Lymphknoten-

Toxoplasmose beobachtet wird. Die postkapillären Venen entwickelten ein deutlich aktiviertes hohes mehrschichtiges Endothel. Am 16. Versuchstag war das normale Bild des ruhenden Lymphknotens noch nicht erreicht, es bestand immer noch eine kleinstherdige Retikuloctose.

Das histologische Bild der Milzen zeigte gegenüber den Kontrolltieren nur geringfügige, nicht signifikante Abweichungen.

Die geschilderten Befunde konnten in einer analogen zweiten Versuchsserie reproduziert werden.

Aus den Befunden ist zu schließen, daß eine einmalige Injektion von Toxoplasmin zur reaktiven Abwandlung der Lymphknoten führt, diese trat schwächer nach intravenöser, stärker nach subkutaner Injektion im regionären Lymphknoten auf. Daher sollten Desensibilisierungsversuche mit Toxoplasmin bei Patienten mit floriden Lymphknoten-Toxoplasmosen nicht durchgeführt werden.

Literatur

=====

1. Alexander, M. Die Erwachsenentoxoplasmose
Ztschr.ärztl.Fortb. 54, 32-42 (1965)
2. Bamler, H. und G.v. Schulthess Die subakute Lymphadenitis nuchalis et cervicalis "Piringer-Kuchinka" Schweiz.med.Wschr, 1070 (1955)
3. Beverley, I.K.A., J.P. Caley and A.J.N. Warrak
Lymphadenopathy in Toxoplasmosis
J.clin.Path. 11, 119 (1958)
4. Böhm, W. Die Lymphknoten-Toxoplasmose der Erwachsenen
Path.et Microb. 25, 170-183 (1962)
5. Eszbach, H. Die Toxoplasmose vom Standpunkt des Pathologen in: Kirchhoff, H. und H. Kräubig, Toxoplasmose Göttinger Symposium 18.-19.Nov. 1960
6. Eszbach, H. Zur pathologischen Anatomie der Toxoplasmose
Verh.Dtsch.Ges.Path. 40, 77 (1967)
7. Eszbach, H. und I. Röse Zur Morphologie der Toxoplasmose des Menschen in: Kirchhoff, H. und H. Käubig, Toxoplasmose G. Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
8. Eyles, D.E. and N. Coleman Synergistic Effect of Sulfadiazine und Daraprime against Experimental Toxoplasmosis in the Mouse Antibiotics and Chemotherapy 3, 483 (1953)
9. Eyles, D.E. and N. Coleman The Relative Acitivity of the Common Sulfonamides against Experimental Toxoplasmosis in the Mouse Am.J.Trop.Med.Hyg. 2, 54-63 (1953)
10. Eyles, D.E. and N. Coleman An Evaluation of the Curative Effects of Pyrimethamine and Sulfadiazine, alone and in Combination, on Experimental Mouse Toxoplasmosis
Antibiotics an Chemotherapy 5, 529 (1955)
11. Falk, W. und R. Waltersdorfer-Hinrichs Betrachtungen zur Diagnose und Differentialdiagnose der Lymphknoten-Toxoplasmose im Kindesalter
Ann.paediat. 201, 349-364 (1963)
12. Frenkel, J.K. Dermal Hypersensitivity to Toxoplasma Antigens (Toxoplasmins) Proc.Soc.Exper.Biol. and Med. 68, 634-639 (1948)
13. Frenkel, J.K., C. Thomas, T.L. Nelson und L. Jacobs Status of Aureomycin Treatment of Primates with Antibodies to Toxoplasma
Zbl.Bakt. I. Org. 161, 390-395 (1954)

14. Frenkel, J.K., R.W. Weber und M.N. Lunde Acute Toxoplasmosis J.A.M.A. 173, 1471 (1960)
15. Frenkel, J.K. Toxoplasmosis in: K. Benirschke Comparative Aspects of Reproductive Failure Springer Verlag 1966
16. Frenkel, J.K. Uveitis and Toxoplasmin Sensitivity Am.J.Ophth. 32, 127 (1949)
17. Genz, H. Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose G. Thieme Verlag, Stuttgart (1960)
18. Hansen, K. Allergie G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957
19. Jira, J., O. Jirovec, F. Fencel., R. Blaha und V. Bozdech Desensibilisierungsversuche mit Toxoplasmin Zschr.ärztl-Fortbildung, 57, 933-944 (1963)
20. Jirovec, O., J. Jira, V. Schuhová und V. Bozdéch Studium mit dem Toxoplasmin test II. Vergleich von Toxoplasma-Antigenen verschiedener Herkunft. Beziehungen zwischen Toxoplasmin- und Tuberkulintest. Koinzidenz der Toxoplasmoseteste. Zbl.Bakt. I. Orig. 175, 141 (1959)
21. Jirovec, O., J. Jira, V. Fuchs und R. Peter Studium mit dem Toxoplasmin test I Zbl. Bakt. I. Orig. 169, 129-159 (1957)
22. Jirovec, O., J. Jira Studium mit dem Toxoplasmin test III Zbl.Bakt.I Orig. 181, 110 (1961)
23. Kabelitz, H.J. Klinik der erworbenen Toxoplasmose in: Kirchhoff, H. und H. Kräubig, Toxoplasmose G. Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
24. Kabelitz, H.J. Klinik der erworbenen Toxoplasmose Beiträge zur praktischen Medizin. Ferd. Enke Verlag Stuttgart (1962)
25. Kabelitz, H.J. Klinik, Hämatologie, Serologie, Therapie und Differentialdiagnose der Lymphdrüsentoxoplasmose Deutsch.Arch.Klin.Med. 206, 583-600 (1960)
26. Kabelitz, H.J. Diagnostische Bedeutung und klinische Auswertung der Toxoplasmose-Seroreaktionen und dem Toxoplasmin-Hauttest Z.Tropenmed.Parasit. 11, 287-298 (1960)
27. Kabelitz, H.J. Die erworbene Toxoplasmose, klinische und serologische Beobachtungen bei akuten und chronischen Formen Münch.med.Wschr. 24, 1043-1047 (1959)
28. Kabelitz, H.J. Therapie der Toxoplasmose Münch.Med. Wschr. 26, 1127 - 1128 (1959)

29. Kanzow, U. und R. Lenz Lymphknoten-Toxoplasmose
Med.Welt 30, 1601-1604 (1964)
30. Knapp, W. Über chemotherapeutische Versuche am Erreger
der Toxoplasmose Med.Welt 20, 554-550 (1951)
31. Masshoff, W. und B. Frosch Untersuchungen über den Re-
aktionsablauf im Lymphknoten, Virchows Arch.
path.Anat., 331, 666-695 (1958)
32. Masshoff, W. und U. Groß Die postnatale Entwicklung der
Lymphknoten bei der Maus Virchows Arch.path.
Anat., 335, 109-126 (1962)
33. Mohr, W. und G. Piekarski Die Toxoplasmose, eine melde-
pflichtige Krankheit Dtsch.Med.Wschr. 89,
1373-1378 (1964)
34. Mohr, W. Die Toxoplasma-gondii-Infektion als latente In-
fektion und akute Krankheit Verh.Dtsch.
Ges.Med. 60, 611 (1954)
35. Piekarski, G. Zur Diagnostik der Toxoplasmose Münch.Med.
Wschr. 102, 842 (1960)
36. Pinkerton, H. und D. Weinman Toxoplasmainfection in Man
Arch-Path. 30, 374 (1940)
37. Piringer-Kuchinka, A. Über die Lymphadenitis toxoplasmo-
tica Münch.Med.Wschr. 102, 1657 (1960)
38. Piringer-Kuchinka, A. Eigenartiger mikroskopischer Befund
an excidierten Lymphknoten. Verh.Dtsch.Ges.
Path. 36, 352 (1953)
39. Piringer-Kuchinka, A., I. Martin und O. Thalhammer
Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphade-
nitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung
Virchows Arch.path.Anat. 331, 522-535 (1958)
40. Roth, F. und G. Piekarski Über die Lymphknotentoxoplas-
mose der Erwachsenen Virchows Arch.path.Anat.
332, 181-203 (1959)
41. Roulet, F.C. Beiträge zur Differentialdiagnose retikulä-
rer Zellwucherungen in Lymphknoten
Mod.Probl.Pädiat. 1, 706 (1954)
42. Sabin, A.B. und P.K. Olitsky Toxoplasma and Obligate In-
tracellular Parasitism Science 85, 336-338 (1937)
43. Saxén, L., E. Saxén und P. Grönroos Glandular Toxoplas-
mosis. A Report on 23 Histologically diagno-
sed Cases Acta path.microbiol.scand. 44, 319
(1958)

44. Saxén, L., E. Saxén und A. Tenhunen The Significance of Histological Diagnosis in Glandular Toxoplasmosis Acta path. microbiol.scand. 56, 284 (1962)
45. Schmidtke, L. Serologie der Toxoplasmose Internist, 4, 425-429 (1963)
46. Sexton, R.C. jr., D.E. Eyles and R.E. Dillman Adult Toxoplasmosis Amer.J.Med. 14, 366-377 (1953)
47. Siim, J.C. Acquired Toxoplasmosis. Report of Seven Cases with Strongly Positive Serologic Reaktionen J.A.M.A. 147, 1641-1645 (1951)
48. Siim, J.C. Klinik und Diagnose der erworbenen Toxoplasmose Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 60, 607-611 (1954)
49. Stansfeld, A.G. The Histological Diagnosis of Toxoplasmic Lymphadenitis J.clin.Path. 14, 565 (1961)
50. Thalhammer, O. Therapie der Toxoplasmose Dtsch.med.Wschr. 92, 1726-1727 (1967)
51. Thalhammer, O. Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier Verlag für Med. Wissenschaften W. Maudrich, Wien (1957)
52. Warren, J. and S.B. Russ Cultivation of Toxoplasma in Embryonated Egg. An Antigen Derived from Chroionallantoic Membrane Proc.Soc.Exper. Biol. and Med. 67, 85-89 (1948)
53. Wenzel, B. und H. Sickert Zur Lymphadenopathia toxoplasmotica Z.ges.Inn.Medizin 19, 276 (1964)
54. Werner, H. Biologie, Übertragungswege und Nachweis von Toxoplasma gondii Internist 4, 421-425 (1963)
55. Wuketich, S. Zur Kenntnis der epitheloidzelligen Reaktion Wien.klin.Wschr. 127 (1958)

Frau Priv.-Doz. Dr. med. M. Alexander
möchte ich für die Überlassung des The-
mas und die vielseitige Förderung und
Beratung bei der Anfertigung dieser
Dissertation meinen besonderen Dank
aussprechen.

Herrn Dr. med. U. M. Groß, Pathologisches
Institut der Freien Universität Berlin,
möchte ich für die freundliche und fach-
gerechte Unterstützung bei der Anferti-
gung und Beurteilung der histologischen
Präparate besonders danken.

L e b e n s l a u f

Am 8. Januar 1941 wurde ich als Sohn des Offiziers Gerhard R u t s c h und der Lehrerin Margarete Rutsch, geb. Konetzke in Neusalz an der Oder in Schlesien geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und der Oberschule in Berlin, legte ich im Jahre 1960 in einer Klasse des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges die Reifeprüfung ab.

Nach einem Hochschulpraktikum in der Industrie studierte ich im Wintersemester 1960/61 an der Freien Universität Berlin Mathematik und Physik. Im Sommersemester 1961 wurde ich als Student der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin eingeschrieben. Nach zwölfsemestrigem Studium bestand ich hier im September 1967 das Staatsexamen.

Seitdem arbeite ich als Medizinalassistent an der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin.

